


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

Thais Zamboni Berra<sup>1,2</sup>

 <https://orcid.org/0000-0002-4163-8719>

Alexandre Tadashi Inomata Bruce<sup>1,3</sup>

 <https://orcid.org/0000-0002-7008-8023>

Yan Mathias Alves<sup>1,4</sup>

 <https://orcid.org/0000-0002-5596-0047>

Antônio Carlos Vieira Ramos<sup>1,4</sup>

 <https://orcid.org/0000-0002-7862-1355>

Clóvis Luciano Giacomet<sup>1</sup>

 <https://orcid.org/0000-0002-5473-9666>

Ricardo Alexandre Arcêncio<sup>1</sup>

 <https://orcid.org/0000-0003-4792-8714>

**Objetivo:** avaliar o impacto do teste rápido molecular GeneXpert® MTB/RIF na detecção da tuberculose, analisar a tendência temporal do evento e identificar territórios vulneráveis em município brasileiro. **Método:** estudo ecológico realizado em Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, município considerado prioritário no controle da tuberculose devido ao elevado número de casos. Para classificar a tendência temporal foi utilizado o método de Prais-Winsten e a Série Temporal Interrompida para identificar mudanças na incidência da doença. Aplicou-se a análise de intensidade de Kernel para a identificação de áreas vulneráveis. **Resultados:** a tendência temporal da tuberculose apresentou decréscimo de 18,1%/ano e de 6,9%/ano em menores de 15 anos. O Distrito Norte apresentou decréscimo de 6,67%/ano e o Distrito Leste crescimento de 17,5%/ano, na incidência de tuberculose. A tuberculose resistente, após a implementação do teste rápido molecular, apresentou aumento de 0,6% por ano. Os Distritos Sul e Oeste apresentaram maior densidade de casos, com variação de 45 a 79 casos de tuberculose por quilômetro quadrado (km<sup>2</sup>). **Conclusão:** apesar da tuberculose resistente não ser um problema no cenário, o estudo evidenciou um crescimento na sua incidência, o que o coloca em estado de alerta. O uso da análise espacial possibilitou a identificação das áreas prioritárias, colocando-as em evidência para ações de vigilância em saúde.

**Descritores:** Tuberculose; *Mycobacterium tuberculosis*; Diagnóstico; Incidência; Estudos de Série Temporal; Análise Espacial.

\* Apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Processo 2018/03700-7, Brasil.

<sup>1</sup> Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Centro Colaborador da OPAS/OMS para o Desenvolvimento da Pesquisa em Enfermagem, Ribeirão Preto, SP, Brasil.





<sup>2</sup> Bolsista da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Brasil.

<sup>3</sup> Bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brasil.

<sup>4</sup> Bolsista da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasil.

### Cómo citar este artículo

Berra TZ, Bruce ATI, Alves YM, Ramos ACV, Giacomet CL, Arcêncio RA. Impact of the GeneXpert® MTB/RIF rapid molecular test on tuberculosis detection: temporal trends and vulnerable territories. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2021;29:e3441.

[Access    ]; Available in:  . DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.4412.3441>

## Introdução

A tuberculose (TB), doença transmissível, é uma das 10 principais causas de mortes em todo o mundo e o preponderante motivo de óbito por um único agente infeccioso. Estima-se que, aproximadamente, um terço da população mundial esteja infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis* e em risco de desenvolver a doença<sup>(1)</sup>.

Segundo a Organização Mundial da Saúde, em 2018 houve, aproximadamente, 10 milhões de casos novos no mundo, número que vem se mantendo nos últimos anos, sendo 57% desses casos homens, 32% mulheres e 11% menores de 15 anos. Nesse mesmo ano estima-se, ainda, que ocorreram 1,2 milhão de óbitos por tuberculose e 251 mil mortes por coinfeção de tuberculose e *Human Immunodeficiency Virus* (TB-HIV)<sup>(1)</sup>.

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

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

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

Segundo a Organização Mundial da Saúde, em amostras em que a sensibilidade da baciloscopia foi de 65%, o TRM-TB apresentou sensibilidade de 88%, aumentando a detecção de tuberculose em 23%. A Organização Mundial da Saúde recomenda a realização de pesquisas operacionais que objetivem avaliar as

contribuições do TRM-TB aos sistemas de saúde como gastos, impacto para o paciente e sociedade<sup>(5-7)</sup>; porém não foram encontrados estudos na literatura que buscaram avaliar o impacto do TRM-TB na detecção dos casos de tuberculose em circunstâncias normais, das atividades de serviços de saúde.

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

## Método

Estudo ecológico<sup>(8)</sup> realizado em Ribeirão Preto, localizado a 314 quilômetros (km) da capital do Estado de São Paulo, Brasil, que possui área aproximada de 650 km<sup>2</sup> e densidade demográfica de 995,3 hab/km<sup>2</sup><sup>(9)</sup>. Destaca-se que esta cidade foi selecionada como cenário para o estudo por ser considerada um dos municípios prioritários, devido ao elevado número de casos de tuberculose.

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

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

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

Como critérios de inclusão, foram considerados todos os casos de tuberculose confirmados e notificados entre os anos de 2006 a 2017, de pacientes residentes em Ribeirão Preto e, no caso de duplicidade nos registros, considerou-se apenas o mais atual. Também foram excluídas as pessoas cujos diagnósticos foram realizados em outro município.

Os casos de tuberculose foram separados, com a finalidade de verificar o comportamento da série temporal em diferentes grupos, mas vale destacar que o mesmo caso pode estar inserido em mais de um grupo, de acordo com a

característica apresentada: tuberculose geral no município (todos os casos), tuberculose pulmonar, tuberculose resistente, tuberculose em crianças (menores de 15 anos), tuberculose extrapulmonar e coinfeção TB-HIV.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Resultados

Entre os anos de 2006 e 2017 foram notificados 2259 casos de tuberculose em Ribeirão Preto, sendo 1760 (77,9%) do tipo pulmonar, 19 (0,8%) de tuberculose resistente, 98 (4,3%) de tuberculose em menores de 15

anos (crianças), 497 casos (22%) do tipo extrapulmonar e 510 (22,6%) de coinfeção TB-HIV.

A tendência temporal da tuberculose no município foi classificada como decrescente, com decréscimo de 18,1% ao ano (IC95%= -1,14 a -32,23) e, também, decrescente para a tuberculose em crianças (menores de

15 anos), com decréscimo de 6,9% ao ano (IC95%= -0,45 a -10,87). Quanto às formas de tuberculose pulmonar, resistente, extrapulmonar e coinfeção TB-HIV tiveram as tendências temporais classificadas como estacionárias, conforme evidenciado na Tabela 1.

Tabela 1 - Tendência temporal da incidência de tuberculose (n=2259). Ribeirão Preto, SP, Brasil, 2006-2017

Variáveis	Coefficiente (IC95%)*	Tendência	APC <sup>†</sup> (IC95%)*
Tuberculose geral	-0,087 (-0,169 ; -0,005)	Decrescente	-18,1% (-1,14 ; -32,23)
Tuberculose Pulmonar	0,001 (-0,005 ; 0,007)	Estacionário	-
Tuberculose resistente	0,024 (-0,034 ; 0,083)	Estacionário	-
Tuberculose em crianças	-0,029 (-0,055 ; -0,002)	Decrescente	-6,9% (-0,45 ; -10,87)
Tuberculose extrapulmonar	0,002 (-0,016 ; 0,021)	Estacionário	-
Coinfeção TB-HIV‡	-0,016 (-0,041 ; 0,008)	Estacionário	-

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

No agrupamento por regiões administrativas, foram notificados no período em estudo 554 casos de tuberculose no Distrito Norte, 441 casos no Distrito Sul, 311 no Distrito Leste, 599 no Distrito Oeste e 354 no Distrito Central. A tendência temporal da incidência de tuberculose no

Distrito Norte apresentou-se decrescente, com uma queda de -6,67% ao ano (IC95%: -2,27 a -10,66) e o Distrito Leste apresentou tendência crescente de 17,4% ao ano (IC95%: 6,90 a 28,82). Já os Distritos Sul, Oeste e Central apresentaram tendência estacionária.

Tabela 2 - Tendência temporal da incidência de tuberculose (n=2259) segundo os Distritos Sanitários. Ribeirão Preto, SP, Brasil, 2006-2017

Variáveis	Coefficiente (IC95%)*	Tendência	APC <sup>†</sup> (IC95%)*
Norte	-0,03 (-0,01 a -0,04)	Decrescente	-6,67% (-2,27 a -10,66)
Sul	-0,01 (-0,03 a 0,03)	Estacionário	--
Leste	-0,07 (0,02 a 0,11)	Crescente	17,4% (6,90 a 28,82)
Oeste	-0,04 (-0,11 a 0,03)	Estacionário	--
Central	0,07 (-0,08 a 0,22)	Estacionário	--

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

A Tabela 3 apresenta os resultados obtidos pela técnica de Série Temporal Interrompida. Na análise não se observou mudança de nível com a implementação do TRM-TB no município, em relação à tuberculose geral, pulmonar, em crianças, extrapulmonar e coinfeção TB-HIV; todavia, uma mudança é observada na tendência

temporal da tuberculose resistente, sendo classificada como crescente no período pós-intervenção, ou seja, após a implementação do TRM-TB pelo sistema GeneXpert<sup>®</sup> MTB/RIF houve um aumento de 0.6% ao ano (IC95% = 0.230 a 1.157) na incidência dessa condição, no município.

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

Variáveis	INTERVENÇÃO			PÓS-INTERVENÇÃO*		
	Coefficiente (IC95%)*	Tendência	APC <sup>†</sup> (IC95%)*	Coefficiente (IC95%)*	Tendência	APC <sup>†</sup> (IC95%)*
Tuberculose geral	-0,018 (-0,133 ; 0,096)	Estacionário	-	0,001 (-0,003 ; 0,005)	Estacionário	-
Tuberculose Pulmonar	-0,026 (-0,149 ; 0,097)	Estacionário	-	0,003 (-0,001 ; 0,007)	Estacionário	-
Tuberculose em crianças	0,005 (-0,270 ; 0,281)	Estacionário	-	-0,004 (-0,015 ; 0,006)	Estacionário	-
Tuberculose extrapulmonar	0,108 (-0,093 ; 0,309)	Estacionário	-	-0,004 (-0,012 ; 0,003)	Estacionário	-
Co-infecção TB-HIV§	-0,027 (-0,221 ; 0,166)	Estacionário	-	-0,001 (-0,009 ; 0,005)	Estacionário	-
Tuberculose resistente	-0,040 (-0,090 ; 0,010)	Estacionário	-	0,003 (0,001 ; 0,005)	Crescente	0,6% (0,23 ; 1,15)

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

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

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

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

O estimador de intensidade de Kernel permitiu identificar as áreas que apresentaram maior densidade de casos de tuberculose no município, as quais estavam concentradas nos setores censitários referentes aos Distritos de Saúde Sul e Oeste, com uma variação de 45 a 79 casos de tuberculose por km<sup>2</sup>, sendo classificadas como muito alta densidade e os Distritos de Saúde Sul, Oeste, Central e Norte apresentaram uma variação de 27 a 44 casos de tuberculose por km<sup>2</sup>, classificadas como alta densidade (Figura 1).

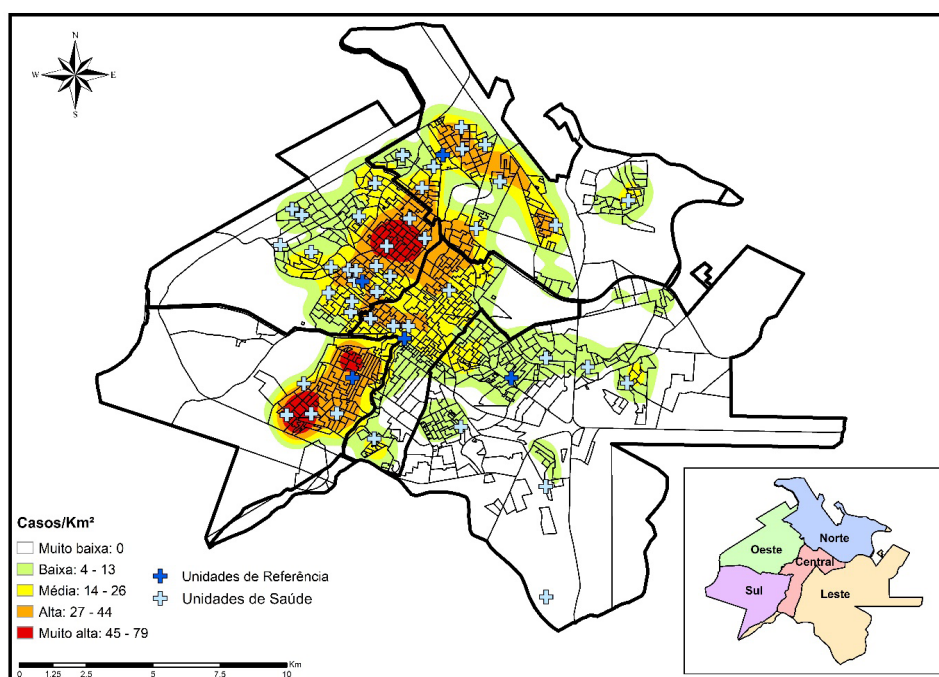


Figura 1 – Densidade de casos de tuberculose (n=2094) por km<sup>2</sup> e distribuição das Unidade de Saúde segundo a região. Ribeirão Preto, SP, Brasil, 2006-2017

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

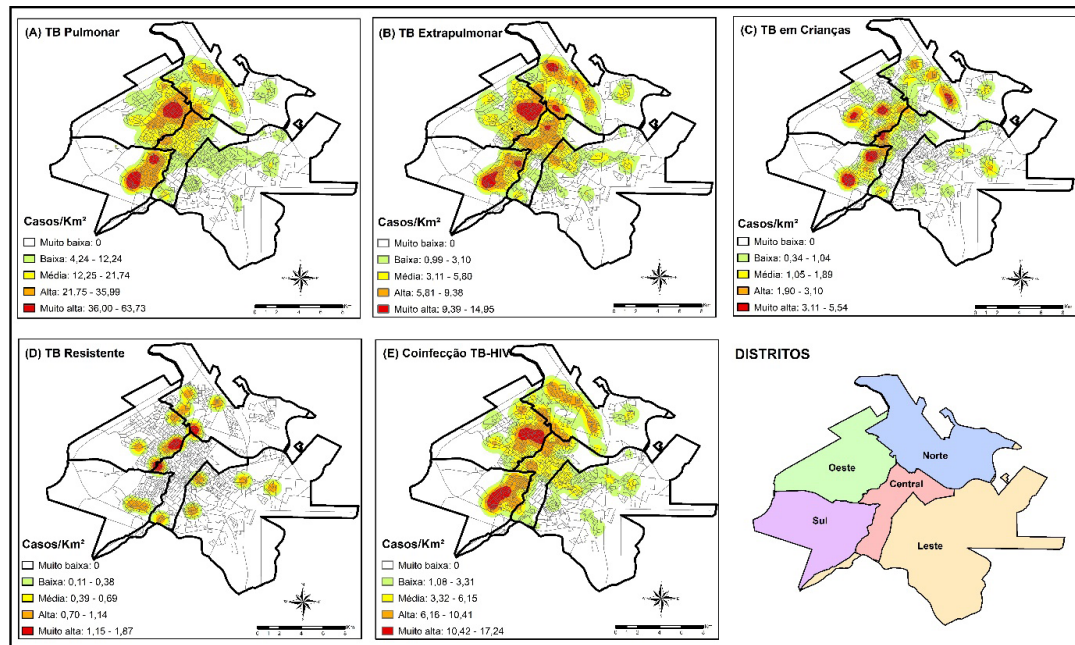


Figura 2 - Distribuição da densidade de casos de tuberculose (n=2094). Ribeirão Preto, SP, Brasil, 2006-2017

## Discussão

O estudo teve por objetivo avaliar o impacto do GeneXpert<sup>®</sup> MTB/RIF na detecção da tuberculose, analisar a tendência temporal do evento e identificar territórios vulneráveis em Ribeirão Preto, Estado de São Paulo, Brasil, cidade considerada prioritária no controle da doença.

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

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

sendo diagnosticados e/ou notificados. Dessa maneira, levanta-se a questão se essa tendência decrescente é real ou reflexo de subdetecção e/ou subnotificação de casos, o que, nesse contexto, é um alerta para a vigilância epidemiológica municipal, para identificar situações em que os dados notificados possam se diferenciar do verdadeiro comportamento da doença<sup>(20)</sup>.

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

O grande desafio relacionado à tuberculose infantil é o seu diagnóstico<sup>(21-23)</sup>, dificultado pela ausência de um exame que possa ser considerado padrão-ouro levantando-se, mais uma vez, o questionamento se os índices da doença estão realmente decrescendo.

De acordo com os resultados observados em outro estudo<sup>(24)</sup>, a sensibilidade do TRM-TB em crianças foi de 80%, com escarro induzido quando comparado à cultura

(padrão ouro); ainda se considerado o lavado gástrico, a sensibilidade chega a 90%, tendo a cultura como teste padrão. Diferentemente, a sensibilidade da baciloscopia em crianças é próxima ao zero quando comparada à cultura; se utilizado o lavado gástrico, a sensibilidade da baciloscopia aumenta um pouco, em torno de 20%.

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

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

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

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

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

Por meio da técnica de Série Temporal Interrompida foi identificado que, após a implementação do TRM-TB, houve aumento no diagnóstico de tuberculose resistente no município (0,6% ao ano). Estudos<sup>(4-6)</sup> apontam que em amostras com baciloscopia negativa, a sensibilidade do

TRM-TB para uma amostra de escarro é de 72,5% e para três amostras chega a quase 91%. A especificidade chega a 99%. O teste ainda detecta a resistência à rifampicina com 99,1% de sensibilidade e exclui a resistência com 100% de especificidade.

Determinada por estudo prévio<sup>(4)</sup>, o TRM-TB tem elevada especificidade na detecção de resistência à rifampicina (98%). Outra investigação realizada<sup>(27)</sup> mostrou o elevado valor preditivo positivo para resistência à rifampicina (90,2%) em países onde a prevalência de tuberculose é baixa. Além disso demonstrou, também, que 82% dos casos de resistência à rifampicina diagnosticados por meio do TRM-TB foram confirmados, posteriormente, como casos de tuberculose resistente aos medicamentos.

Partindo-se do pressuposto de que pode haver subdetecção de casos, as geotecnologias podem ser ferramentas úteis para auxiliar na identificação de áreas prioritárias e, dessa maneira, melhorar a eficácia das medidas de controle e, também, diminuir custos operacionais<sup>(28)</sup>.

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

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

Os Distritos Oeste e Norte foram os que apresentaram o maior número de casos de tuberculose e, também, o maior número de unidades de saúde. É válido destacar que a proximidade do doente com as unidades de saúde não garante o acesso ao diagnóstico da doença e, conseqüentemente, o tratamento eficaz, visto que o acesso a esses serviços, muitas vezes, pode ser

comprometido por diversos motivos de caráter profissional e/ou pessoal<sup>(33)</sup>.

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

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

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

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

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

Já a cultura, exame laboratorial considerada padrão-ouro para diagnóstico de tuberculose, pode

umentar em 30% o diagnóstico da doença nos casos que tiveram resultado negativo na baciloscopia. Porém, a cultura é pouco utilizada para o diagnóstico, visto que o *Mycobacterium tuberculosis* reproduz-se, lentamente, em torno de 4 a 8 semanas<sup>(3-5)</sup> e, dessa maneira, visando o início rápido de tratamento para minimizar o tempo do doente na fase bacilífera, aguardar o resultado da cultura para início de terapia medicamentosa acaba se tornando inviável.

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

Em relação aos custos dessa nova tecnologia diagnóstica, a despesa média com o GeneXpert® MTB/RIF foi de R\$ 35,57 – US\$ 6,89 (Mínimo R\$ 33,70 - US\$ 6,53; Máximo R\$ 39,40 - US\$ 7,63) com principais gastos relacionados aos insumos e reagentes (62%). Já o custo médio da baciloscopia de escarro foi de R\$ 14,16 - US\$ 2,74 (Mínimo R\$ 11,30- US\$ 2,19; Máximo R\$ 21,00 - US\$ 4,07) com principais gastos relacionados aos recursos humanos (58%)<sup>(36)</sup>.

São recomendadas duas baciloscopias pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose, para se atingir uma sensibilidade de 70% e, portanto, representa 80% do valor de um teste realizado pelo sistema Xpert® MTB/RIF que possui 88% de sensibilidade. Portanto, o sistema Xpert® MTB/RIF é considerado uma tecnologia com resultado acurado, custo-efetivo no diagnóstico e mais rápido que os testes convencionais<sup>(36)</sup>.

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

Vale ressaltar que, com o uso de ferramentas de análise espacial, é possível definir áreas prioritárias para as ações de controle no território e permitir o diagnóstico precoce da doença, visto que a tuberculose ainda persiste



como principal causa de óbito por doença infecciosa no mundo, sendo que políticas sociais direcionadas aos grupos mais desfavorecidos, aliadas às ações multisetoriais e interdisciplinares, são indispensáveis para o controle da doença.

## Conclusão

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

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

## Referências

- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2019. [Internet]. Geneva: WHO; 2019 [cited Apr 14, 2020]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico - Tuberculose 2020. [Internet]. Brasil: MS; 2020 [Acesso 14 abr 2020]. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/24/Boletim-tuberculose-2020-marcas--1-.pdf>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico - Brasil livre da tuberculose: evolução dos cenários epidemiológicos e operacionais da doença. [Internet]. Brasília: MS; 2019 [Acesso 14 abr 2020]. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/22/2019-009.pdf>
- Lima TM, Belotti NCU, Nardi SMT, Pedro HSP. GeneXpert MTB/RIF assay for diagnosis of tuberculosis. *Rev Pan-Amaz Saude*. [Internet]. 2017 [cited Apr 14, 2020];8(2):67-78. Available from: <http://scielo.iec.gov.br/pdf/rpas/v8n2/2176-6223-rpas-8-02-00065.pdf>
- Shah W. To determine diagnostic accuracy of gene xpert and sputum Ziehl-Neelsen staining taking sputum culture as gold standard. *Eur Respir J*. [Internet]. 2016 [cited Apr 14, 2020];48:PA2779. Available from: [https://erj.ersjournals.com/content/48/suppl\\_60/PA2779](https://erj.ersjournals.com/content/48/suppl_60/PA2779)
- Pandey P, Pant ND, Rijal KR, Shrestha B, Kattel S, Banjara MR, et al. Diagnostic Accuracy of GeneXpert MTB/RIF Assay in Comparison to Conventional Drug Susceptibility Testing Method for the Diagnosis of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *PLoS One*. [Internet]. 2017 [cited Apr 14, 2020];12(1):e0169798. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5231346/pdf/pone.0169798.pdf>
- Ponce MAZ, Wysocki AD, Arakawa T, Andrade RLP, Vendramini SHF, Silva-Sobrinho RA, et al. Delay in tuberculosis diagnosis in adults in a city of São Paulo State, Brazil, in 2009: a cross-sectional study. *Epidemiol Serv Saude*. [Internet]. 2016 [cited Apr 14, 2020];25(3):553-62. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/ress/v25n3/2237-9622-ress-25-03-00553.pdf>
- Morgenstern H. *Ecologic Studies in Epidemiology: Concepts, Principles, and Methods*. *Annu Rev Public Health*. [Internet]. 1995 [cited Apr 14, 2020];16:61-81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7639884/>
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Informações de municípios. [Internet]. 2020 [Acesso 14 abr 2020]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sp/ribeirao-preto/panorama>
- Prefeitura Municipal de Ribeirão Preto. Secretaria Municipal de Saúde. [Homepage]. 2020 [Acesso 14 abr 2020]. Disponível em: <https://www.ribeiraopreto.sp.gov.br/portal/saude/relacao-unidades-saude>
- Prefeitura Municipal de Ribeirão Preto. Secretaria Municipal de Saúde. Tuberculose no município de Ribeirão Preto. [Internet]. 2020 [Acesso 14 abr 2020]. Disponível em: <https://www.ribeiraopreto.sp.gov.br/ssaude/pdf/programas124.pdf>
- Antunes, JLF, Cardoso, MRA. Using time series analysis in epidemiological studies. *Epidemiol Serv Saude*. [Internet]. 2015 [cited Apr 14, 2020];24(3):565-76. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/ress/v24n3/2237-9622-ress-24-03-00565.pdf>
- Bernal JL, Cummins S, Gasparrini A. Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: a tutorial. *Int J Epidemiol*. [Internet]. 2017 [cited Apr 14, 2020];46(1):348-55. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5407170/pdf/dyw098.pdf>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Rede de Teste Rápido para Tuberculose no Brasil: primeiro ano da implantação. [Internet]. Brasília: MS; 2015 [Acesso 14 abr 2020]. Disponível em: <https://>

- portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/19/rtr-tb-15jan16-isbn-web.pdf
15. Zhang X, Chen X, Gong W. Type 2 diabetes mellitus and neighborhood deprivation index: A spatial analysis in Zhejiang, China. *J Diabetes Investig*, 2019;10(2):272-82. doi: 10.1111/jdi.12899
  16. Prado JJC, Virgilio TC, Medronho RA. Cure rates for tuberculosis in the municipality of Rio de Janeiro, Brazil, in 2012 compared with coverage by, and time of establishment of, Family Health units, and socio-economic and demographic factors. *Ciênc Saúde Coletiva*. [Internet]. 2016 [cited Apr 14, 2020];21(5):1491-8. Available from: [http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232016000501491&lng=en](http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232016000501491&lng=en)
  17. Queiroz AAR, Berra TZ, Garcia MCC, Popolin MP, Belchior AS, Yamamura M, et al. Spatial pattern and temporal trend of mortality due to tuberculosis. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. [Internet]. 2018 [cited Apr 14, 2020];26:e2992. Available from: <https://www.scielo.br/pdf/rlae/v26/0104-1169-rlae-26-e2992.pdf>
  18. Oliveira UC, Oliveira PS. Heat Maps Applied to Environmental Management: An Analysis of Hot Spots in Acaraú River Basin, Ceará, 2010-2015. *Espaço Aberto*. [Internet]. 2017 [cited Apr 14, 2020];7(1):87-99. Available from: <https://revistas.ufrj.br/index.php/EspacoAberto/article/viewFile/3473/8626>
  19. Duarte R, Silva DR, Rendon A, Alves TG, Rabahi MF, Centis R, et al. Eliminação da tuberculose na América Latina: considerações. *J Bras Pneumol*. [Internet]. 2018 [cited Apr 14, 2020];44(2):73-76. Available from [https://s3-sa-east-1.amazonaws.com/publisher.gn1.com.br/jornaldepneumologia.com.br/pdf/2018\\_44\\_2\\_2\\_portugues.pdf](https://s3-sa-east-1.amazonaws.com/publisher.gn1.com.br/jornaldepneumologia.com.br/pdf/2018_44_2_2_portugues.pdf)
  20. Rodrigues MAF, Mota ELA. Underreporting of tuberculosis: application of capture-recapture methodology. *Rev Baiana Saúde Pública*. [Internet]. 2016 [Apr 14, 2020];40(2):70-90. Available from: <https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/26854/1/Maria%20Aparecida%20Rodrigues%2c%20et%20al%202016.pdf>
  21. Cano APG, Romanelli MTN, Pereira RM, Tresoldi AT. Tuberculosis in pediatric patients: how has the diagnosis been made? *Rev Paul Pediatr*. [Internet]. 2017 [cited Apr 14, 2020];35(2):165-70. Available from: [http://www.scielo.br/pdf/rpp/v35n2/en\\_0103-0582-rpp-2017-35-2-00004.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rpp/v35n2/en_0103-0582-rpp-2017-35-2-00004.pdf)
  22. Qurainees GIAL, Tufenkeji HT. A child with complicated Mycobacterium tuberculosis. *Int J Pediatr Adolesc Med*. [Internet]. 2016 [cited Apr 14, 2020];3:28-33. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2352646715001118?token=127B9539A3541636B1F85BE15D677293C2856718D5D0EB05D8283FE1EEA1344D18CF79762888811CBB82A0218B1A6C0C>
  23. Holmberg PJ, Temesgen Z, Banerjee R. Tuberculosis in Children. *Pediatr Rev*. [Internet]. 2019 [cited Apr 14, 2020];40(4):168-78. Available from: <https://pedsinreview.aappublications.org/content/40/4/168>
  24. Detjen AK, DiNardo AR, Leyden J, Steingart KR, Menzies D, Schiller I, et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. [Internet]. 2015 [cited Apr 14, 2020];3(6):451-61. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25812968>
  25. Silva LAA, Schmidt SMS, Noal HC, Signor E, Gomes IEM. Evaluation of continuing education in the health work process. *Trab Educ Saúde*. [Internet]. 2016 [cited Apr 14, 2020];14(3):765-81. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/tes/v14n3/1678-1007-tes-14-03-0765.pdf>
  26. Ferreira NFR, Rocha GA, Silva ICM, Loureiro LH. Capacitação em saúde: estratégia assistencial aos portadores de tuberculose. *Pesqui Foco*. [Internet]. 2019 [cited Apr 14, 2020];24(2):41-60. Disponível em: [https://ppg.revistas.uema.br/index.php/PESQUISA\\_EM\\_FOCO/article/view/2114](https://ppg.revistas.uema.br/index.php/PESQUISA_EM_FOCO/article/view/2114)
  27. Trajman A, Durovni B, Saraceni V, Cordeiro-Santos M, Cobelens F, Van den Hof S. High positive predictive value of Xpert in a low rifampicin resistance prevalence setting. *Eur Respir J*. [Internet]. 2014 [cited Apr 14, 2020];44(6):1711-3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25186257>
  28. D'Andrea LAZ, Guimarães RB. The importance of space distribution analysis of human and canine visceral leishmaniasis for health surveillance actions. *Hygeia*. [Internet]. 2018 [cited Apr 14, 2020];14(28):121-38. Available from: <http://www.seer.ufu.br/index.php/hygeia/article/view/41515/22454>
  29. Yang S, Gao Y, Luo W, Liu L, Lei Y, Zhang X. Spatiotemporal Distribution of Tuberculosis during Urbanization in the New Urban Area of Nanchang City, China, 2010-2018. *Int J Environ Res Public Health*. [Internet]. 2019 [cited Apr 14, 2020];16(22):4395. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6888413/>
  30. Rodrigues NCP, Andrade MKN, O'Dwyer G, Flynn M, Braga JU, Almeida A, et al. Distribution of pulmonary tuberculosis in Rio de Janeiro (Brazil): a spatial analysis. *Ciênc Saúde Coletiva*. [Internet]. 2017 [cited Apr 14, 2020];22(12):4125-34. Available from: <https://www.scielo.br/pdf/csc/v22n12/1413-8123-csc-22-12-4125.pdf>
  31. Carvalho-Filho AX, Silva JP. Tuberculose em Minas Gerais e determinantes sociais. *Atenas Higeia*. [Internet]. 2019 [Acesso 14 abr 2020];1(2):24-7. Disponível em: <http://www.atenas.edu.br/revista/index.php/higeia/article/view/29/26>

32. Yamamura M, Freitas IM, Santos-Neto M, Chiaravalloti-Neto F, Popolin MAP, Arroyo LH. Spatial analysis of avoidable hospitalizations due to tuberculosis in Ribeirao Preto, SP, Brazil (2006-2012). *Rev Saúde Pública*. [Internet]. 2016 [cited Apr 14, 2020];50:20. Available from: <https://www.scielo.br/pdf/rsp/v50/0034-8910-rsp-S1518-87872016050006049.pdf>
33. Ferreira JT, Engstrom EM. Fear, danger, stigma: social representations of drug users and/or dealers affected by tuberculosis and healthcare professionals in primary care. *Saúde Soc. São Paulo*, 2017;26(4):1015-1025. Available from: <https://www.scielosp.org/pdf/sausoc/2017.v26n4/1015-1025/pt>
34. Craig GM, Daftary A, Engel N, O'Driscoll S, Ioannaki A. Tuberculosis stigma as a social determinant of health: a systematic mapping review of research in low incidence countries. *Int J Infect Dis*. [Internet]. 2017 [cited Apr 14, 2020];56:90-100. Available from: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(16\)31195-X/pdf](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(16)31195-X/pdf)
35. Leal BN, Mesquita CR, Nogueira LMV, Rodrigues ILA, Oliveira LF, Caldas RJC. Spatial analysis on tuberculosis and the network of primary health care. *Rev Bras Enferm*, [Internet]. 2019 [cited Apr 14, 2020];72(5):1262-7. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/reben/v72n5/0034-7167-reben-72-05-1197.pdf>
36. Pinto MFT, Steffen R, Entringer A, Costa ACC, Trajman A. Budget impact of the incorporation of GeneXpert MTB/RIF for diagnosis of pulmonary tuberculosis from the perspective of the Brazilian Unified National Health System, Brazil, 2013-2017. *Cad Saúde Pública*. [Internet]. 2017 [cited Apr 14, 2020];33(9). Available from: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v33n9/1678-4464-csp-33-09-e00214515.pdf>

## Contribuição dos autores:

**Concepção e desenho da pesquisa:** Thaís Zamboni Berra, Ricardo Alexandre Arcêncio. **Obtenção de dados:** Thaís Zamboni Berra, Ricardo Alexandre Arcêncio. **Análise e interpretação dos dados:** Thaís Zamboni Berra, Alexandre Tadashi Inomata Bruce, Yan Mathias Alves, Antônio Carlos Vieira Ramos, Clóvis Luciano Giacomet, Ricardo Alexandre Arcêncio. **Análise estatística:** Thaís Zamboni Berra, Ricardo Alexandre Arcêncio. **Obtenção de financiamento:** Thaís Zamboni Berra, Ricardo Alexandre Arcêncio. **Redação do manuscrito:** Thaís Zamboni Berra, Alexandre Tadashi Inomata Bruce, Yan Mathias Alves, Antônio Carlos Vieira Ramos, Clóvis Luciano Giacomet, Ricardo Alexandre Arcêncio. **Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante:** Thaís Zamboni Berra, Alexandre Tadashi Inomata Bruce, Yan Mathias Alves, Antônio Carlos Vieira Ramos, Clóvis Luciano Giacomet, Ricardo Alexandre Arcêncio

**Todos os autores aprovaram a versão final do texto.**


**Conflito de interesse: os autores declararam que não há conflito de interesse.**

Recebido: 14.04.2020  
Aceito: 27.09.2020

Editora Associada:  
Maria Lúcia do Carmo Cruz Robazzi

**Copyright © 2021 Revista Latino-Americana de Enfermagem**  
Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença Creative Commons CC BY.

Esta licença permite que outros distribuam, remixem, adaptem e criem a partir do seu trabalho, mesmo para fins comerciais, desde que lhe atribuam o devido crédito pela criação original. É a licença mais flexível de todas as licenças disponíveis. É recomendada para maximizar a disseminação e uso dos materiais licenciados.

Autor correspondente:  
Thaís Zamboni Berra  
E-mail: [thaiszamboni@live.com](mailto:thaiszamboni@live.com)  
 <https://orcid.org/0000-0002-4163-8719>