

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Juliane Jose Massignani Perotto

Distribuição espacial e evolução temporal da incidência de tuberculose na fronteira de Santa Catarina, Brasil e Misiones, Argentina, 2009-2021

Rio de Janeiro

2023

Juliane Jose Massignani Perotto

Distribuição espacial e evolução temporal da incidência de tuberculose na fronteira de Santa Catarina, Brasil e Misiones, Argentina, 2009-2021

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Epidemiologia Geral.

Orientadora: Prof.^a Dra. Maria de Jesus Mendes da Fonseca.

Coorientador: Prof. Dr. José Ueleres Braga.

Rio de Janeiro

2023

Título do trabalho em inglês: Spatial distribution and temporal evolution of tuberculosis incidence on the border of Santa Catarina, Brazil and Misiones, Argentina, 2009-2021.

P453d Perotto, Juliane Jose Massignani.
Distribuição espacial e evolução temporal da incidência de tuberculose na fronteira de Santa Catarina, Brasil e Misiones, Argentina, 2009-2021 / Juliane Jose Massignani Perotto. -- 2023.
80 f. : il.color, fotos, mapas.

Orientadora: Maria de Jesus Mendes da Fonseca.
Coorientador: José Ueleses Braga.
Dissertação (Mestrado Acadêmico em Epidemiologia em Saúde Pública) - Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2023.
Bibliografia: f. 68-76.

1. Tuberculose. 2. Incidência. 3. Áreas de Fronteira. 4. Demografia. 5. Distribuição Temporal. I. Título.

CDD 616.995

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Rede de Bibliotecas da Fiocruz com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecário responsável pela elaboração da ficha catalográfica: Cláudia Menezes Freitas - CRB-7-5348
Biblioteca de Saúde Pública

Juliane Jose Massignani Perotto

Distribuição espacial e evolução temporal da incidência de tuberculose na fronteira de Santa Catarina, Brasil e Misiones, Argentina, 2009-2021

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Epidemiologia Geral.

Aprovada em: 19 de dezembro de 2023.

Banca Examinadora

Prof.^a Dra. Maria Gimena Luque

Ministerio de Salud de la Nación Argentina - Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Dr. Emilio Coni” - Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud

Prof. Dr. Luiz Antonio Bastos Camacho

Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof. Dr. José Ueleres Braga (Coorientador)

Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof.^a Dra. Maria de Jesus Mendes da Fonseca (Orientadora)

Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro

2023

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus por me proporcionar a realização deste sonho. À minha família, pelo apoio e suporte concedidos tornando possível minha trajetória dentro do curso. Aos meus colegas de trabalho e de curso por toda ajuda proporcionada e pelas trocas de experiências.

Ademais, agradeço a Fundação Oswaldo Cruz, ao Vigifronteiras, a todos os professores, coordenadores e colaboradores do curso e da instituição, pelos ensinamentos proporcionados ao longo desses dois anos.

Um agradecimento especial aos meus professores e orientadores Maria de Jesus Mendes da Fonseca e José Uelers Braga pela disponibilidade, ensinamentos e apoio ao longo da elaboração da dissertação.

Por fim, agradeço aos programas de tuberculose dos dois países e a todos que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização deste estudo.

RESUMO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa que apesar de ser muito antiga permanece como um problema de saúde pública mundial a ser enfrentado. A região de fronteira internacional entre Brasil e Argentina apresenta um grande fluxo populacional e concentração de grupos vulneráveis tornando o cenário favorável para a ocorrência da doença. Nosso objetivo foi analisar a distribuição espacial e a evolução temporal da incidência de tuberculose nos municípios pertencentes a região de fronteira internacional entre o estado de Santa Catarina, Brasil e da província de Misiones, Argentina no período de 2009 a 2021. Realizamos um estudo ecológico e estimamos a incidência da tuberculose que foi georreferenciada utilizando as bases de dados secundários dos sistemas de informação de notificação de casos dos dois países. Para detectar os padrões de distribuição espacial foram construídos mapas temáticos com as taxas médias de incidência de tuberculose brutas e padronizadas por idade, com as taxas suavizadas bayesiana empírica global e média móvel espacial. Na avaliação da autocorrelação espacial e identificação de *Clusters* espaciais foram calculados o Índice de Moran global e local. Para classificar a evolução temporal e verificar mudanças de tendência foram realizadas análises de regressão *Joinpoint*. Identificamos um padrão de distribuição espacial heterogêneo da TB, autocorrelação espacial positiva, presença de *Clusters* espaciais e tendência de crescimento de casos na região de estudo. Além disso, observamos que a faixa etária adulta e o sexo masculino são os mais acometidos pela doença. As áreas Norte, Noroeste e Sudoeste da região de estudo, localizadas na parte Argentina, concentraram a maioria dos casos, o que caracteriza uma área de elevada transmissão de TB, e a área Leste, situada na parte brasileira, apresentou as menores taxas de incidência de TB incluindo municípios silenciosos, o que chama a atenção, dentre outros, para a subnotificação de casos. Concluindo, devido a esta região de fronteira apresentar autocorrelação espacial positiva, presença de *Clusters* espaciais e tendência de crescimento de casos tuberculose, considera-se necessário para o controle da TB ações de todos os países que tem fronteira comum, como o aprimoramento das políticas públicas e dos indicadores da tuberculose, o firmamento de acordos bilaterais para financiamento e oferta de assistência em saúde, gestão compartilhada de sistemas de dados e programas de saúde pública, bem como serviços de vigilância em saúde integrados para assim alcançar efetivas medidas de promoção da saúde, mitigação e controle da propagação da tuberculose com uma abordagem específica e direcionada a situação da doença descrita neste estudo para cada localidade.

Palavras chave: tuberculose; incidência; distribuição espacial; evolução temporal; fronteira.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is an infectious disease that, despite being very old, remains a global public health problem to be faced. The international border region between Brazil and Argentina has a large population flow and concentration of vulnerable groups, making it a favorable scenario for the disease to occur. Our objective was to analyze the spatial distribution and temporal evolution of the incidence of tuberculosis in municipalities belonging to the international border region between the state of Santa Catarina, Brazil and the province of Misiones, Argentina in the period from 2009 to 2021. We carried out an ecological and we estimated the incidence of tuberculosis, which was georeferenced using the secondary databases of the case notification information systems in both countries. To detect spatial distribution patterns, thematic maps were constructed with mean crude and age-standardized tuberculosis incidence rates, with global empirical Bayesian smoothed rates and spatial moving average. In the assessment of spatial autocorrelation and identification of spatial clusters, the global and local Moran Index were calculated. To classify the temporal evolution and verify changes in trends, Joinpoint regression analyzes were performed. We identified a heterogeneous spatial distribution pattern of TB, positive spatial autocorrelation, presence of spatial clusters and a growth trend in cases in the study region. Furthermore, we observed that the adult age group and males are those most affected by the disease. The North, Northwest and Southwest areas of the study region, located in the Argentine part, concentrated the majority of cases, which characterizes an area of high TB transmission, and the East area, located in the Brazilian part, presented the lowest incidence rates of TB including silent municipalities, which draws attention, among others, to the underreporting of cases. In conclusion, due to this border region presenting positive spatial autocorrelation, the presence of spatial clusters and a growing trend in tuberculosis cases, it is considered necessary to control TB actions from all countries that have a common border, such as improving public policies and tuberculosis indicators, the signing of bilateral agreements for financing and offering health assistance, shared management of data systems and public health programs, as well as integrated health surveillance services to achieve effective health promotion measures, mitigation and control of the spread of tuberculosis with a specific approach targeted at the disease situation described in this study for each location.

Keywords: tuberculosis; incidence; spatial distribution; temporal evolution; border.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , agente etiológico da tuberculose.....	16
Quadro 1 -	Medicamentos recomendados para tuberculose na Argentina.....	23
Figura 2 -	Região de fronteira internacional entre Santa Catarina, Brasil e Misiones, Argentina.....	40
Figura 3 -	Região de estudo: municípios da região de fronteira internacional entre o estado de Santa Catarina, Brasil e a província de Misiones, Argentina.....	40
Quadro 2 -	Caracterização das variáveis do estudo.....	42
Figura 4 -	Taxa bruta de incidência de tuberculose por 100 mil habitantes dos municípios pertencentes a região de fronteira internacional entre o estado de Santa Catarina, Brasil e a província de Misiones, Argentina no período de 2009 a 2019 e 2009 a 2021.....	52
Figura 5 -	Taxa ajustada por idade de incidência de tuberculose por 100 mil habitantes dos municípios pertencentes a região de fronteira internacional entre o estado de Santa Catarina, Brasil e a província de Misiones, Argentina no período de 2009 a 2019 e 2009 a 2021.....	53
Figura 6 -	Média móvel espacial da incidência de tuberculose dos municípios pertencentes a região de fronteira internacional entre o estado de Santa Catarina, Brasil e a província de Misiones, Argentina no período de 2009 a 2019 e 2009 a 2021.....	54
Figura 7 -	Taxa bayesiana empírica global da incidência de tuberculose dos municípios pertencentes a região de fronteira internacional entre o estado de Santa Catarina, Brasil e a província de Misiones, Argentina no período de 2009 a 2019 e 2009 a 2021.....	55
Figura 8 -	Localização dos <i>Clusters</i> espaciais pelo <i>Local Indicators of Spatial Association</i> (LISA) na região de fronteira internacional entre o estado de Santa Catarina, Brasil e a província de Misiones, Argentina no período de 2009 a 2019 e 2009 a 2021.....	56
Figura 9 -	Valores observados e estimados pelo modelo de regressão <i>Joinpoint</i> das taxas ajustadas por idade de incidência de tuberculose nos municípios brasileiros, 2009 a 2021.....	58

Figura 10 -	Valores observados e estimados pelo modelo de regressão <i>Joinpoint</i> das taxas ajustadas por idade de incidência de tuberculose nos municípios argentinos, 2009 a 2021.....	58
Figura 11 -	Valores observados e estimados pelo modelo de regressão <i>Joinpoint</i> das taxas ajustadas por idade de incidência de tuberculose na região completa de estudo, 2009 a 2021.....	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição por sexo e idade dos pacientes confirmados para tuberculose todas as formas nos municípios pertencentes a região de fronteira internacional entre o estado de Santa Catarina, Brasil e a província de Misiones, Argentina no período de 2009 a 2021.....	48
Tabela 2 -	Taxas médias de incidência de tuberculose por 100 mil habitantes nos municípios brasileiros pertencentes a região de fronteira internacional entre o estado de Santa Catarina, Brasil e a província de Misiones, Argentina no período de 2009 a 2021.....	50
Tabela 3 -	Taxas médias de incidência de tuberculose por 100 mil habitantes nos municípios argentinos pertencentes a região de fronteira internacional entre o estado de Santa Catarina, Brasil e a província de Misiones, Argentina no período de 2009 a 2021.....	51
Tabela 4 -	Varição percentual anual e variação percentual anual média das taxas ajustadas por idade de incidência de tuberculose dos municípios pertencentes a região de fronteira internacional entre o estado de Santa Catarina, Brasil e a província de Misiones, Argentina no período de 2009 a 2021.....	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAPC	<i>Average Annual Percent Change</i>
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
APC	<i>Annual Percent Change</i>
APS	Atenção Primária à Saúde
AR	Argentina
BAAR	Bacilo Álcool-Ácido Resistente
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
BR	Brasil
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CMTB	Complexo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde
COVID-19	Corona Vírus Disease
DIVE-SC	Diretoria de Vigilância Epidemiológica de Santa Catarina
E	Etambutol
ENSP	Escola Nacional de Saúde Pública
H	Isoniazida
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
IGRA	<i>Interferon Gamma Release Assay</i>
ILTB	Infecção Latente da Tuberculose
INER-AR	Instituto Nacional de Enfermidades Respiratórias da Argentina
LAFRON	Laboratório de Fronteira
INDEC	Instituto Nacional de Estatísticas e Censos
LISA	<i>Local Indicators of Spatial Association</i>
LPA	<i>Line Probe Assay</i> - Teste de sensibilidade genotípico
MDR	Multirresistente
MNT	Micobactérias Não-Tuberculosas
MT	<i>Mycobacterium Tuberculosis</i>
MS	Misiones

ODS	Objetivos de Desenvolvimento Sustentável
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
PNI	Programa Nacional de Imunização
R	Rifampicina
SC	Santa Catarina
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SR	Sintomáticos Respiratórios
SUS	Sistema Único de Saúde
TARV	Terapia Antirretroviral
TB	Tuberculose
TB-HIV	Coinfecção Tuberculose-HIV
TB-MDR	Tuberculose Multidrogarresistente
TRM-TB	Teste Rápido Molecular para Tuberculose
TB-RR	Tuberculose Resistente à Rifampicina
TDO	Tratamento Diretamente Observado
TS	Teste de Sensibilidade
Z	Pirazinamida
WGS	<i>Whole Genome Sequencing</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1	ASPECTOS GERAIS DA TUBERCULOSE.....	16
2.1.1	Diagnóstico da Tuberculose.....	18
2.1.2	Prevenção e Tratamento da Tuberculose.....	19
2.1.3	Coinfecção Tuberculose-HIV.....	24
2.2	CONTROLE DA TUBERCULOSE.....	29
2.3	A INCIDÊNCIA DE TUBERCULOSE NO MUNDO, NO BRASIL E NA ARGENTINA.....	30
2.4	FATORES ASSOCIADOS À TUBERCULOSE E REGIÕES DE FRONTEIRA.....	34
3	OBJETIVOS.....	38
3.1	OBJETIVO GERAL.....	38
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	38
4	MÉTODOS.....	39
4.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	39
4.2	ÁREA E POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	39
4.3	COLETA DOS DADOS.....	41
4.4	CARACTERIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	42
4.5	ANÁLISE DOS DADOS.....	42
5	RESULTADOS.....	48
5.1	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.....	48
5.2	INCIDÊNCIA DA TUBERCULOSE.....	49
5.3	ANÁLISE ESPACIAL DAS TAXAS DE INCIDÊNCIA DE TUBERCULOSE.....	51
5.4	EVOLUÇÃO TEMPORAL DAS TAXAS DE INCIDÊNCIA DE TUBERCULOSE.....	56
6	DISCUSSÃO.....	60
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	67
	REFERÊNCIAS.....	68
	ANEXO A - FICHA DE NOTIFICAÇÃO E ACOMPANHAMENTO -	

TUBERCULOSE (SINAN).....	77
ANEXO B - FICHA DE NOTIFICAÇÃO E ACOMPANHAMENTO -	
TUBERCULOSE (SNVS).....	79

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa que apesar de ser muito antiga permanece como um problema de saúde pública mundial a ser enfrentado. A incidência e a propagação da TB e as condições socioeconômicas da população são muito associadas (Brasil, 2019).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde - OMS (2020) estima-se que um quarto da população mundial se encontra infectada com o bacilo da tuberculose. As regiões da África e da Ásia são as que apresentam maior risco para o adoecimento. A forma pulmonar da tuberculose, além de ser mais frequente, é também a mais relevante para a saúde pública, em especial a positiva para BAAR (Bacilo Álcool-Ácido Resistente) na baciloscopia, pois é a principal forma responsável pela manutenção da cadeia de transmissão da doença. A forma extrapulmonar geralmente ocorre em pessoas com comprometimento do sistema imunológico.

Globalmente, em 2020, apesar de a incidência de tuberculose no mundo seguir uma tendência de queda, diminuindo cerca de 2% ao ano, foram registrados 9,9 milhões de casos novos de tuberculose, equivalentes a uma incidência de 127 casos por 100 mil habitantes (Organização Mundial da Saúde, 2021).

No Brasil, a incidência da doença também apresenta uma tendência de queda, segundo dados do Ministério da Saúde em 2000 a incidência era 47,8 casos por 100 mil habitantes e em 2017, passou a ser 35 casos por 100 mil habitantes. Em 2020, no país, foram registrados 66.819 casos novos da doença, uma incidência de 32,6 casos por 100 mil habitantes (Brasil, 2021) podendo ser considerada baixa se comparada às regiões da África e Ásia, 220 e 211 casos por 100 mil habitantes respectivamente. Entretanto, maior que na região das Américas (29 casos por 100 mil habitantes) e Europa (25 casos por 100 mil habitantes) (Organização Mundial da Saúde, 2021). Mesmo entre os estados brasileiros a variabilidade na incidência de tuberculose é alta, na Região Sul em 2021, Santa Catarina (20,6 casos por 100 mil habitantes) e Paraná (16 casos por 100 mil habitantes) tiveram índices menores que no Brasil (32 casos por 100 mil habitantes), já no estado do Rio Grande do Sul a incidência da doença superou o índice registrado no país (36,5 casos por 100 mil habitantes) (Brasil, 2022a).

O estudo de Melo *et al.* (2020), sobre a tendência temporal da incidência de tuberculose no Brasil entre 2001 e 2017, observou um padrão geral de declínio na incidência da doença sendo a variação percentual anual média de -1,8%. Apresentando diferenças regionais e intrarregionais, na Região Sul do país, o estado do Paraná, excepcionalmente, teve

a mesma variação anual de -3,7% para toda a série histórica, já o Rio Grande do Sul apresentou uma queda de -2,3% entre 2011 e 2017, e o estado de Santa Catarina queda de -5,6% ao ano (2013-2017). Contudo, o mesmo estudo, também revelou alguns períodos de variação percentual anual média crescente no país e em alguns estados, principalmente nos fronteiriços.

Ainda sobre o estado de Santa Catarina, Traebert e colaboradores (2012) entre 2002 e 2009, em estudo de tendência temporal da incidência de tuberculose, observaram uma redução significativa da incidência de tuberculose, de -0,9% ao ano. Na série histórica de 2010 a 2019 Pereira *et al.* (2022) também observaram redução da incidência da doença no estado com tendência de decréscimo, sendo a variação percentual anual de -1,8% em ambos os sexos.

Com relação a incidência de tuberculose na Argentina, no ano de 2019, a taxa de incidência da doença, para o todos os casos, foi de 28 casos por 100 mil habitantes, 6% superior ao ano de 2018 (26,2 casos por 100 mil habitantes), sendo notificados 12.499 casos, dos quais 11.660 (93,3%) foram incidentes (novos, recidivas ou sem informação do tipo de paciente). A província de Misiones apresentou uma incidência de 17 casos por 100 mil habitantes, abaixo da média nacional que foi de 28 casos por 100 mil habitantes (Argentina, 2021). Além disso a tendência dos casos incidentes de tuberculose ao longo dos anos indica que a taxa de incidência da doença diminuiu 63% quando se compara o período de 1980 e 2020, com queda de 37% no número de casos notificados. No entanto, essa queda significativa não foi homogênea em todo o período, mantendo-se estável entre 1980 e 1983, diminuindo de 1983 a 1989 (variação anual média de -7,76%), aumentando de 1989 a 1994 (variação anual média de 1%), entre 1994 e 2014 a tendência revelou novamente uma diminuição (variação anual média -3%), no período 2014 a 2019 aumentou (variação anual média de 3,7%) e no período de 2019 e 2020 a taxa diminuiu -12,8% (Argentina, 2022).

Nesse cenário, não podemos deixar de ressaltar que a baixa captação de doentes e a subnotificação de casos novos de tuberculose impedem muitas vezes o reconhecimento de áreas de elevada incidência e que em áreas de fronteira o controle da doença é ainda mais difícil porque não depende somente de um país, mas de todos aqueles que têm fronteira comum (Giovanella *et al.*, 2007).

Além disso, as áreas de fronteira geralmente se constituem em lugares importantes na propagação da tuberculose e a região do nosso estudo, que compreende uma área de conurbação pelas cidades gêmeas de Dionísio Cerqueira e Bernardo de Irigoyen, apresenta um elevado fluxo populacional, principalmente de pessoas que adentram a fronteira argentina para turismo, frequentar os cassinos e realizar compras, também utilizam esse caminho como rota para o Paraguai, já no lado brasileiro a população procura principalmente os serviços de saúde, realizar

compras e rota de acesso ao litoral catarinense. Nesta região de fronteira também há a presença de grupos vulneráveis, como imigrantes com acesso limitado ao sistema de saúde, instituindo um cenário favorável à disseminação de doenças como a tuberculose, tornando necessária sua investigação. Ainda nesta perspectiva a situação da tuberculose pode ser agravada sendo o seu controle um desafio, que demanda planejamentos que levem em consideração as especificidades individuais, locais e regionais dos países que tem fronteira comum (Brasil, 2017b).

Diante disso, apesar de se conhecer as incidências na maioria dos estados do Brasil e da Argentina, poucos estudos fizeram uma análise da distribuição espacial e temporal da incidência de tuberculose nos municípios pertencentes a região de fronteira internacional entre o estado de Santa Catarina, Brasil a província de Misiones, Argentina sendo este conhecimento sobre o comportamento da doença nessa região de fronteira nos últimos anos importante principalmente para o planejamento de ações que objetivem o seu controle, levando-se em consideração que a situação epidemiológica da tuberculose no país e no mundo se agravou com a pandemia do coronavírus (Brasil, 2021).

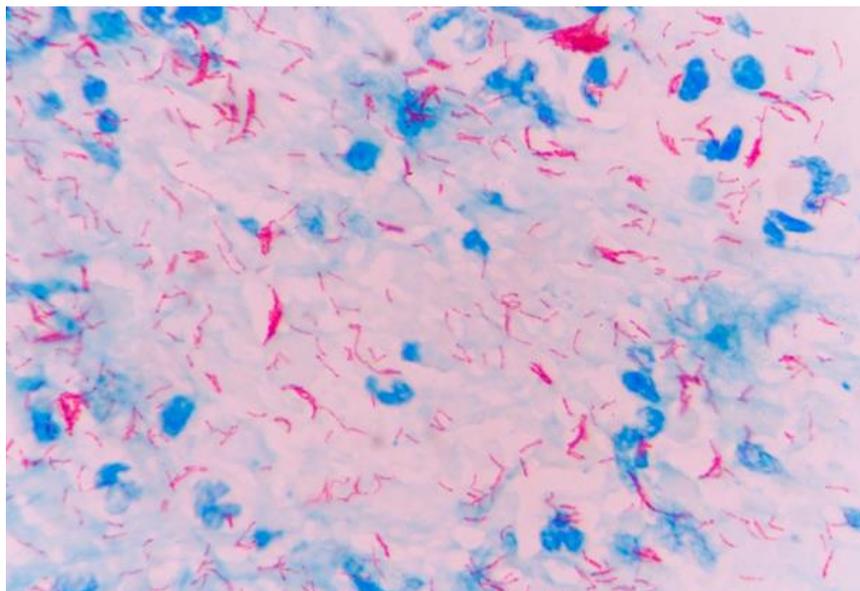
Ante o exposto, este estudo tem como objetivo caracterizar o perfil demográfico dos pacientes confirmados para tuberculose, analisar a distribuição espacial e a evolução temporal da incidência de tuberculose nos municípios do estado de Santa Catarina, Brasil e da província de Misiones, Argentina pertencentes à região de fronteira internacional, na última década. A realização deste estudo permitirá ampliar o conhecimento da doença nesta região de fronteira internacional como uma área única, identificando os locais de maior e menor incidência de tuberculose e possíveis mudanças de tendências no período, podendo contribuir para o planejamento de futuras ações conjuntas entre os dois países que auxiliem no controle da doença, bem como gerar novas hipóteses para futuras pesquisas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ASPECTOS GERAIS DA TUBERCULOSE

A tuberculose é uma doença transmissível causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis* (MT), Bacilo Álcool-Ácido Resistente (BAAR), também denominado de bacilo de Koch, descoberto por Robert Koch em 1882. A doença afeta principalmente os pulmões, com sintomas clássicos: tosse persistente (maior que 3 semanas), febre vespertina, sudorese noturna e emagrecimento, podendo acometer outros órgãos e sistemas do corpo (Brasil, 2019).

Figura 1- *Mycobacterium tuberculosis*, agente etiológico da tuberculose



Fonte: Laboratório de Fronteira de Santa Catarina - LAFRON/SC.

A principal forma de contaminação ocorre por meio da inalação da bactéria pelas vias aéreas as quais alcançam os alvéolos pulmonares e se multiplicam. Em cerca de 90% dos contaminados, o sistema imunológico reage de forma eficaz formando granulomas em torno dos bacilos que serão destruídos pela fagocitose, não desenvolvendo os sintomas da doença, caracterizando a Infecção Latente da Tuberculose - ILTB (Brasil, 2008). Quando as defesas do organismo não são capazes de combater essa infecção, a doença progride e o indivíduo passa a transmitir os bacilos através de gotículas respiratórias (expelidas pela tosse, pelo espirro ou pela

fala). Somente pessoas com TB pulmonar ou laríngea ativa transmitem a doença (Brasil, 2008; Campos, 2006; Brasil, 2022b).

A transmissão ocorre enquanto a pessoa estiver eliminando bacilos, entretanto, após o início do esquema terapêutico adequado, a transmissão diminui gradativamente e, em geral, após 15 dias de tratamento, já não ocorre transmissão da doença. Crianças menores de 10 anos com tuberculose pulmonar geralmente têm baciloscopia negativa, por este motivo contribuem pouco na transmissão da doença (Brasil, 2022b).

O risco de adoecimento é maior nos primeiros dois anos após a primoinfecção, entretanto, uma vez infectada, com imunidade variável, a pessoa pode adoecer em qualquer momento de sua vida. A evolução para doença após o primeiro contato com o bacilo ocorre em aproximadamente 5% dos indivíduos expostos, denominada de tuberculose primária. A tuberculose secundária ocorre em 5% das pessoas devido à reativação dos bacilos. Alguns fatores, tais como, altas concentrações de bacilos no ambiente, exposição prolongada ao caso índice e estado imunológico do paciente, podem aumentar a probabilidade de contaminação e ativação da enfermidade (Brasil, 2008; Campos, 2006; Brasil, 2022b).

A forma pulmonar da tuberculose é a principal forma de manifestação clínica da doença, porém, não obstante, pode ter apresentações clínicas diferenciadas, que podem estar relacionadas com a idade, imunossupressão e órgão acometido. A tuberculose extrapulmonar tem sinais e sintomas dependentes dos órgãos e sistemas afetados, sendo as formas mais frequentes: pleural e/ou empiema pleural tuberculoso, ganglionar periférica, meningoencefálica, miliar, laríngea, pericárdica, óssea, renal, ocular e peritoneal. Sua ocorrência aumenta em pessoas vivendo com HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana), especialmente as imunossuprimidas. É frequente a associação da tuberculose extrapulmonar à pulmonar. Assim, quando diagnosticada tuberculose extrapulmonar, deve-se sempre investigar também a tuberculose pulmonar (Brasil, 2022b).

No ano de 2019, no Brasil, aproximadamente 14% dos casos diagnosticados apresentaram a tuberculose extrapulmonar, 17% as formas mistas (pulmonar + extrapulmonar) e 69% a forma pulmonar. Dessa forma, além da tosse, outros sinais e sintomas devem ser valorizados na investigação diagnóstica individualizada (Brasil, 2020). Na Argentina, neste mesmo ano, 78% dos casos novos tiveram localização pulmonar, 11% extrapulmonar e o restante sem localização anatômica definida da doença (Argentina, 2021).

2.1.1 Diagnóstico da Tuberculose

A tuberculose tem sua investigação diagnóstica segmentada. O diagnóstico da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* é realizada pela prova tuberculínica e pela dosagem sanguínea do interferon-gama, por meio do teste IGRA (*Interferon Gamma Release Assay*). Já o diagnóstico clínico pode ser considerado na impossibilidade de se comprovar a suspeita por meio de exames bacteriológicos (baciloscopia, cultura e teste rápido molecular para tuberculose - TRM-TB) e deve ser associado ao resultado de outros exames complementares (imagem e histológico). A tuberculose ativa tem seu diagnóstico realizado por meio de exames laboratoriais: baciloscopia, cultura e TRM-TB, sendo neste caso a identificação de resistência aos antimicrobianos, parte importante do exame (Brasil, 2022b).

A baciloscopia, ou exame microscópico, consiste na pesquisa de BAAR em um esfregaço de amostra clínica, preparado e corado pelo método de Ziehl-Neelsen. A eficácia diagnóstica é de 60 a 80%, identificando os pacientes bacilíferos responsáveis pela transmissão (Brasil, 2019).

A cultura é o exame laboratorial que proporciona a multiplicação e o isolamento de BAAR a partir da semeadura da amostra clínica em meios próprios de cultura para micobactérias. Consiste em um método sensível e específico para o diagnóstico das doenças causadas por micobactérias, principalmente para a TB pulmonar e extrapulmonar, além de Micobactérias Não-Tuberculosas (MNT). Quando realizada a cultura do escarro, este pode acrescentar de 20% a 30% de casos positivos ao total daqueles de TB pulmonar negativos na baciloscopia, proporcionando também a posterior identificação da espécie de micobactéria isolada e a realização do Teste de Sensibilidade (TS) aos fármacos anti-TB. A especificidade da cultura para o diagnóstico da tuberculose é superior a 99% (Rieder *et al.*, 2007; Organização Mundial da Saúde, 2004; Brasil, 2004).

O teste de sensibilidade pode ser genotípico ou fenotípico: a) O TS genotípico – LPA (*Line Probe Assay*) está indicado para todas as amostras com culturas positivas para *Mycobacterium tuberculosis* para detecção de mutações que conferem resistências às drogas utilizadas no tratamento da TB, visam identificar genes de resistência para drogas utilizadas na primeira linha de tratamento da doença, rifampicina e isoniazida e para as drogas da segunda linha, fluorquinolonas e injetáveis, por meio de técnicas de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) (Organização Mundial da Saúde, 2022); b) O TS fenotípico consiste em uma técnica *in vitro* que avalia a capacidade ou não de um fármaco em inibir o crescimento da bactéria em um

meio de cultura, indicando a resistência ou a sensibilidade do microrganismo perante aquele fármaco antimicrobiano. Em isolados de *Mycobacterium tuberculosis* define a resistência ou a sensibilidade aos fármacos utilizados no tratamento da TB (Brasil, 2022d).

O teste rápido molecular para tuberculose é realizado no Brasil por meio do sistema GeneXpert®, lançado em 2004 com o objetivo de simplificar os testes moleculares, pois integra e automatiza os três processos utilizados na realização dos testes moleculares baseados na técnica de PCR em tempo real (preparação da amostra, amplificação e detecção). Detectam especificamente o Complexo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB) e as mutações que conferem resistência à rifampicina diretamente das amostras biológicas, usando primers e sondas específicas, conferindo grande sensibilidade e especificidade, fornecendo o resultado entre 65 a 77 minutos. A OMS orienta que seja utilizado o TRM-TB para o diagnóstico inicial em todos os adultos e crianças com suspeita de TB (Organização Mundial da Saúde, 2011; Organização Mundial da Saúde, 2011a; Organização Mundial da Saúde, 2013).

Com relação às crianças, a identificação da TB constitui-se em um desafio devido à complexidade do diagnóstico nesta faixa etária (BRASIL, 2019). As crianças são mais vulneráveis à doença, sendo os casos pediátricos 10% de todos os casos da doença (Carvalho *et al.*, 2018). Diante disso, em crianças com sinais e sintomas de tuberculose que apresentarem somente um resultado negativo de exame diagnóstico da doença faz-se necessário a investigação dos casos utilizando o sistema de escore estabelecido no Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, e as com alta suspeita clínica de TB devem ser clinicamente avaliadas para verificar a possibilidade de tratamento, mesmo com resultado de TRM-TB negativo (Brasil, 2019).

Os mesmos métodos de diagnóstico são realizados na Argentina, nos laboratórios que fazem exames de saúde pública distribuídos em nível central, local e provincial (Argentina, 2013).

2.1.2 Prevenção e Tratamento da Tuberculose

Dentre as ações básicas de prevenção recomendadas pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) do Brasil, são classificadas duas ações primárias: a vacinação com a BCG (Bacilo de *Calmette-Guérin*), em crianças de zero a quatro anos de idade, e a busca ativa de casos novos visando o diagnóstico precoce, com o objetivo de impedir novas

contaminações (Hartwig *et al.*, 2008).

No Brasil e na Argentina, a prevenção da tuberculose é realizada por meio da vacinação com a vacina do Bacilo de *Calmette-Guérin* (BCG) que apresenta uma eficácia elevada, principalmente contra as formas miliar (disseminada pela corrente sanguínea) e meníngea (meningite tuberculosa) da TB, com cerca de 75% de proteção, em indivíduos não infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis*, podendo variar conforme a prevalência do agravo e a resposta de cada indivíduo. No Brasil a vacina BCG, por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI), foi incorporada no calendário nacional brasileiro de vacinação em 1977, o que tornou obrigatória a administração do imunizante em crianças, sendo disponibilizada gratuitamente no Sistema Único de Saúde (SUS) e administrada nos postos de saúde de todas as regiões do país. O esquema de vacinação com a vacina BCG intradérmica é realizado em dose única sendo administrado o mais precocemente possível, preferencialmente logo após o nascimento, e na Argentina ainda antes da alta hospitalar (Brasil, 2017; Brasil, 2019b; Argentina, 2013).

A tuberculose é uma doença com tratamento que proporciona sua cura desde a descoberta dos fármacos: estreptomomicina em 1943, isoniazida, descrita desde 1912, mas com sua eficácia contra a tuberculose demonstrada em laboratório em 1945 e a rifampicina em 1963 (Marques *et al.*, 2017). Além disso, vale ressaltar que a TB é uma doença tratável e curável, em praticamente todos os casos, desde que o esquema de tratamento: associação medicamentosa, dose e período recomendados sejam corretamente seguidos (Brasil, 2019a).

O Programa Nacional de Controle da Tuberculose preconiza que os pacientes devem iniciar a quimioterapia imediatamente após o diagnóstico da infecção com os esquemas padronizados, bem como receber o tratamento e o acompanhamento nas unidades de Atenção Primária à Saúde (APS), sejam casos novos ou retratamento (Brasil, 2002). A cura das pessoas diagnosticadas com tuberculose é uma das principais estratégias para a redução da morbimortalidade da doença. No ano de 2019, do total de casos novos pulmonares diagnosticados com confirmação laboratorial no país, 71,8% foram curados, enquanto 12,3% abandonaram o tratamento (Brasil, 2021b), o restante 15,9% outros desfechos como óbito por tuberculose, óbito por outras causas e TB resistente.

No Brasil o tratamento da tuberculose é disponibilizado pela rede pública de saúde e realizado por meio de esquemas padronizados que compreendem duas fases: a intensiva (ou de ataque) e a de manutenção. Os medicamentos utilizados nos esquemas para a TB sensível em adultos e adolescentes são a isoniazida (H), a rifampicina (R), a pirazinamida (Z) e o etambutol (E), sendo quatro medicamentos na fase intensiva e dois na de manutenção, em dose fixa

combinada (RHZE e RH). Para crianças menores de 10 anos, o tratamento se faz com a rifampicina (R), a isoniazida (H) e a pirazinamida (Z), três medicamentos na fase de ataque e dois na fase de manutenção, em doses fixas combinadas com apresentações tipo 3 em 1 (RHZ) ou 2 em 1 (RH). A duração do tratamento varia entre 2 (fase intensiva), 4 e 10 meses (fase de manutenção). O esquema básico de tratamento para adultos e adolescentes a partir de 10 anos de idade é recomendado para os casos novos de TB pulmonar e/ou extrapulmonar, infectados ou não pelo HIV e para retratamentos (exceto as formas meningoencefálica e osteoarticular que tem um esquema próprio). Os casos que necessitem de esquemas especiais por efeitos adversos maiores e por comorbidades (HIV, hepatopatias e insuficiência renal), ou de esquemas para tuberculose resistente, além da suspeita de falência terapêutica, devem ser direcionados para os serviços de referência secundária ou terciária, para avaliação e definição dos esquemas de tratamento (BRASIL, 2022b). Entretanto, o Ministério da Saúde opta prioritariamente pela estratégia de esquema padronizado no tratamento da tuberculose drogaresistente, com o objetivo de facilitar o manejo dos casos e promover o uso racional de medicamentos (Brasil, 2019).

Atualmente, segundo o Ministério da Saúde, são definidos quatro tipos de resistência aos medicamentos, baseados na quantidade de fármacos que apresentam resistência: Monorresistência (resistência a um fármaco antituberculose), Polirresistência (resistência a dois ou mais fármacos antituberculose, exceto à associação rifampicina e isoniazida), Multirresistência (resistência a pelo menos rifampicina e isoniazida), Resistência extensiva (resistência à rifampicina e à isoniazida, associada à fluoroquinolona e a um injetável de segunda linha - amicacina e capreomicina), Resistência à rifampicina (resistência à rifampicina diagnosticada por meio do TRM-TB, independentemente de resultados futuros utilizando teste de sensibilidade) (Brasil, 2019).

A tuberculose multirresistente não responde ao esquema usual de tratamento com medicamentos de primeira linha, necessitando da introdução de outros medicamentos mais tóxicos e maior tempo de tratamento para combater a doença, adicionando mais dificuldades para o controle da tuberculose, em especial nos países em desenvolvimento (Marques *et al.*, 2017).

O tratamento da TB resistente aos fármacos se apresenta atualmente como um dos maiores desafios para o controle mundial da doença, especialmente a que envolve resistência à rifampicina, isolada ou combinada a outros fármacos, por ser o medicamento mais ativo contra o *Mycobacterium tuberculosis*. Esquemas sem a rifampicina na sua composição, requerem uso de fármacos de segunda linha, resultando em tratamentos mais prolongados, com maior

potencial de toxicidade, abandono de tratamento e de pior prognóstico (Luna, 2016; Organização Mundial da Saúde, 2016).

A terapêutica inadequada e o abandono do tratamento estão entre os principais fatores que culminam para o desenvolvimento de tuberculose multidrogarresistente (Pradipta *et al.*, 2018). No período de 1994 e 2009, foi evidenciado um aumento significativo na proporção de casos de tuberculose multidrogarresistente em nível mundial, principalmente entre casos novos que indicam transmissão recente. Desde 1994, com o estabelecimento do Projeto Global sobre Vigilância da Resistência aos Medicamentos Anti-Tuberculose, 114 países do mundo (59%) relatam casos de resistência a medicamentos anti-TB (África 48%, Américas 57%, Mediterrâneo Oriental 38%, Europa 83%, Sudeste Asiático 55%, Pacífico Ocidental 52%) e realizam a vigilância destes casos de tuberculose multidrogarresistente: 42 realizam vigilância contínua de resistência aos medicamentos anti-TB com base em testes de rotina de todos os doentes e 72 contam com levantamentos periódicos de amostras representativas de pacientes com a doença. Segundo a Organização Mundial da Saúde (2016), em 2014, 480 mil casos de tuberculose multidrogarresistente surgiram globalmente. Na região das Américas, que representa 3% do total de casos no mundo de tuberculose, em 2015 foram estimados 7.700 casos de tuberculose multidrogarresistente.

O tratamento da tuberculose na Argentina também é fornecido de forma gratuita pela rede pública para a população sendo o esquema utilizado semelhante ao do Brasil (Quadro 1). São utilizados medicamentos de primeira linha (isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), estreptomicina (S) e etambutol (E)) que são eficazes na maioria dos casos e alcançam a cura de pacientes em um período de seis meses ou mais de acordo com a categoria da doença, e medicamentos de segunda linha utilizados em caso de reações adversas e resistência aos medicamentos de primeira escolha (Argentina, 2013).

O esquema de tratamento para os casos novos consiste em uma fase inicial diária com a associação de três ou quatro medicamentos básicos (HRZ/HRZE) (duração de 2 meses = 60 doses) e uma fase de manutenção com dois medicamentos (HR), diariamente durante 4 meses (120 doses). Como alternativa, pode ser realizada a fase de manutenção de forma intermitente (3 vezes por semana em dias não consecutivos), durante 4 meses, desde que o tratamento seja diretamente observado (TDO). Uma fase de manutenção de 7 meses é recomendada para os casos de tuberculose das formas: meníngea, miliar, osteoarticular e TB associada à imunossupressão (HIV/AIDS, diabetes). Os pacientes advindos de casos previamente tratados, recidivas, abandonos de tratamento e TB resistente aos medicamentos, requerem avaliação e esquemas adaptados para cada caso. Em relação à modalidade de tratamento, a classificação

pode ser: diretamente observado ou auto administrado (Argentina, 2013).

Quadro 1 - Medicamentos recomendados para tuberculose na Argentina

Medicamentos	Dose recomenda		
	Fase inicial (Diária)	Fase de manutenção	
		Diária	Intermitente (3x semana)
Isoniazida (H)	300mg/dia	5mg/Kg/dia	10mg/Kg/dia
Rifampicina (R)	10mg/Kg/dia	10mg/Kg/dia	10mg/Kg/dia
Pirazinamida (Z)	25 a 30mg/Kg/dia		
Estreptomicina (S)	15mg/Kg/dia		
Etambutol (E)	15 a 20mg/Kg/dia		

Fonte: Adaptado do Programa Nacional de Controle da Tuberculose da Argentina (Argentina, 2013).

Na Argentina, em 2019, foram registrados 325 casos de tuberculose resistente, representando 2,8% do total de casos notificados, sendo 73,5% em casos novos e 26,5% em pacientes com tratamento prévio. Do total de casos com alguma resistência 43% eram multirresistentes. Com relação à distribuição destes casos no país, 11 províncias registraram *Mycobacterium tuberculosis* resistente, sendo a maioria (85,7%) em Buenos Aires (52 casos), Cidade Autônoma de Buenos Aires (42 casos) e Santa Fé (24 casos) (Argentina, 2021). A tuberculose multidrogarresistente constitui-se em uma importante ameaça à saúde da população levando-se em consideração que alguns países não possuem uma política eficiente referente ao uso de antibióticos (Pezzella, 2019) e que nas regiões de fronteiras devido ao maior fluxo populacional e a provável dificuldade de se estabelecer programas internacionais de controle da doença existe um maior risco de disseminação de casos de TB multidrogarresistentes entre os países. Um monitoramento adequado das taxas de incidência dos casos de tuberculose resistente aos medicamentos nos municípios fronteiriços é particularmente importante para controlar a propagação das cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes.

Estudos em regiões fronteiriças descrevem também maior ocorrência de HIV/AIDS e incidência de TB relacionadas ao diagnóstico tardio e dificuldade de implementação do TDO, associado a isso o fluxo migratório aumenta o risco de surgimento de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes aos medicamentos seja pela introdução de novas cepas no país ou

devido ao tratamento irregular pela dificuldade de adesão destas populações (Peiter, 2005; Simpson, 2011; Silva-Sobrinho *et al.*, 2012).

Segundo os estudos de Marques *et al.* (2014 e 2017), no estado do Mato Grosso do Sul, a resistência aos medicamentos esquemáticos da tuberculose está associada ao tratamento prévio, residir na fronteira, ao alcoolismo e diabetes. Residir na fronteira apresentou 2,1 vezes maior chance de desenvolver resistência, maior risco de abandono do tratamento e de óbito em decorrência da doença. Na região de fronteira internacional de Santa Catarina, até o momento, não foram encontrados estudos sobre a situação da tuberculose drogarresistente.

Diante do exposto, devido aos progressos alcançados no diagnóstico da tuberculose podemos observar um crescente aumento no número de casos registrados no mundo, sendo o conhecimento destes casos, bem como seus contatos e regiões onde estão localizados fundamentais para a realização de tratamentos oportunos visando a interrupção da transmissão e o monitoramento da resistência aos medicamentos utilizados no esquema terapêutico.

2.1.3 Coinfecção Tuberculose-HIV

A infectividade do *Mycobacterium tuberculosis* está diretamente relacionada ao estado imunológico do indivíduo, por este motivo entre os fatores que contribuem para a transmissão e a manifestação da tuberculose, destaca-se a infecção pelo HIV (Brasil, 2011). Na década de 80, com o surgimento do HIV/AIDS, houve uma piora na situação da tuberculose no mundo. A presença do HIV alerta para a alteração da tuberculose de uma doença endêmica para epidêmica. A coinfecção tuberculose-HIV está aumentando e mudando os panoramas epidemiológicos e prognósticos da tuberculose (Brasil, 2011; Cheade *et al.*, 2009; Corbett *et al.*, 2003; De Carvalho *et al.*, 2006), pois, quanto maior a imunossupressão do indivíduo, maior a possibilidade de formas disseminadas da doença (Brasil, 2013).

O tratamento do HIV em indivíduos com coinfecção TB-HIV deve ser realizado imediatamente após o diagnóstico e estes devem ser mantidos vinculados à rede de atenção e adesão à Terapia Antirretroviral (TARV) para melhora no prognóstico e diminuição da morbimortalidade nessa população. Em 2021, no Brasil, dentre as pessoas com coinfecção TB-HIV, somente 46,5% realizaram TARV durante o tratamento da tuberculose (Brasil, 2022a).

Segundo a Organização Mundial da Saúde, no mundo, em 2019, 208 mil pessoas vivendo com HIV morreram com tuberculose. Na região das Américas, neste mesmo ano, foram

estimados 29.700 casos de coinfeção TB-HIV. No Brasil, em 2020, 5.837 pessoas vivendo com HIV desenvolveram tuberculose (Organização Mundial da Saúde, 2020a).

Na Argentina no ano de 2019 o teste para a determinação do HIV foi realizado em 16% dos casos de tuberculose registrados no país. Das pessoas testadas, 37% foram positivas para o HIV, caracterizando coinfeção TB-HIV (Argentina, 2021). Em 2020 a porcentagem de testagem foi de 17% sendo destes 31% positivos para o HIV (Argentina, 2022). Estes dados revelam que há necessidade de maior atenção das equipes de saúde do país argentino para a testagem do HIV em pacientes positivos para tuberculose, pois estes necessitam de terapia antirretroviral juntamente com o tratamento da TB para alcançar um melhor prognóstico.

A coinfeção TB-HIV entre os casos novos de TB no Brasil apresentou queda ao longo dos anos, variando de 9,9% em 2012 a 8,3% em 2021, observando-se manutenção da tendência de queda em todo o período. Entretanto, em 2021, alguns estados se destacaram com as maiores proporções de coinfeção TB-HIV do Brasil, sendo eles o Distrito Federal (14,5%), o Rio Grande do Sul (13,7%) e Santa Catarina (11,5%) (Brasil, 2022a).

Corroborando com estes dados, o estudo de Gaspar e colaboradores (2016) sobre a análise dos casos de tuberculose e coinfeção TB-HIV no país de 2002 a 2012, observaram uma diminuição na incidência de tuberculose, em números absolutos (incidência bruta) e por 100 mil habitantes (incidência relativa), sendo que a variação total para os casos de tuberculose diminuiu em 9,7%, e a incidência relativa decresceu em 18,7%. Entretanto, ao analisar-se o número de casos notificados de coinfeção TB-HIV, foi encontrado um aumento de 15,2%, e a incidência por 100 mil habitantes elevou-se em aproximadamente 4%. A relação coinfeção tuberculose-HIV/tuberculose aumentou em 27,5% no período analisado, evidenciando-se a crescente importância do HIV na epidemiologia da tuberculose.

Em 2015, a Região Sul, especialmente Santa Catarina, se destacou na proporção de casos de coinfeção TB-HIV, sendo a capital Florianópolis a detentora da maior proporção destes casos do Brasil (Costa, 2018). O estado apresentou, nos últimos anos, baixa incidência de tuberculose e uma das menores taxas de mortalidade pela doença do país. No entanto, quando a doença está associada ao HIV/AIDS o cenário é diferente, o estado alcançou neste mesmo ano a proporção de 17,7% de pessoas com diagnóstico de TB também infectados pelo HIV, reduzindo para 14,7% em 2018 e 14% em 2021 (Santa Catarina, 2022).

Com relação à testagem para o HIV, no Brasil, este exame deve ser oferecido para todo indivíduo com diagnóstico de tuberculose, considerando que a identificação precoce dos casos de coinfeção, melhora os resultados ao longo do tratamento. Nesse sentido, o estado de Santa Catarina testou, em 2021, 85% dos casos confirmados de tuberculose para o HIV, necessitando

atenção por parte das equipes de saúde, levando-se em consideração que em 2018 foram testados 88,5% dos casos, evidenciando-se uma redução de 3,5% (Santa Catarina, 2022).

Diante do exposto, pode-se afirmar que a tuberculose drograrresistente e a co-infecção TB-HIV contribuem para o agravamento da situação da tuberculose e dificultam o seu controle sendo necessárias ações específicas que visem o controle da doença.

2.2 CONTROLE DA TUBERCULOSE

A tuberculose constitui-se em um grave problema de saúde pública global tornando-se prioridade sanitária devido ao seu quadro epidemiológico. Apesar de existirem recursos tecnológicos e científicos capazes de promover seu controle, ainda não há perspectiva de erradicação da doença do cenário mundial (Brasil, 2011).

Por este motivo, a Organização Mundial da Saúde lançou em 1993 a estratégia do *Directly Observed Treatment Strategy* com a meta de atingir 85% de cura dos doentes, destacando ainda a importância da organização e efetividade dos serviços de saúde nas ações de controle da TB (Frieden; Sbarbaro, 2007).

O controle da tuberculose em geral objetiva a detecção precoce dos casos e o tratamento correto: associação medicamentosa, tempo e dose, que são essenciais para a interrupção da cadeia de transmissão da doença e o impedimento do desenvolvimento de resistência medicamentosa (Brasil, 2011).

A partir disso, o Brasil, e demais países do mundo, iniciaram uma série de planos e medidas para controlar a doença no seu país e contribuir para sua diminuição no contexto mundial.

No Brasil, as ações de controle da doença no país são vinculadas ao Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) integrado na rede de Serviços de Saúde, desenvolvido por intermédio de um programa unificado e executado em conjunto pelas esferas federal, estadual e municipal. Este programa é subordinado a uma política de programação das suas ações com padrões técnicos e assistenciais bem definidos, garantindo desde a distribuição gratuita de medicamentos e outros insumos necessários até ações preventivas e de controle do agravo, garantindo o acesso universal da população às suas ações (Brasil, 2002).

Desde o lançamento, em 1996, do Plano Emergencial Para o Controle da Tuberculose, o Ministério da Saúde recomenda a implantação do tratamento supervisionado da tuberculose,

formalmente oficializado em 1999 por intermédio do PNCT, além disso, é recomendada a testagem para HIV em todos os doentes com TB desde 1997. A descentralização do Programa Nacional de Controle da Tuberculose, para os municípios brasileiros, bem como a atenção aos pacientes na Rede Básica continua sendo uma das prioridades para que o PNCT atinja a meta de curar 85% dos doentes, diminuindo a taxa de abandono, evitando o surgimento de bacilos resistentes e possibilitando um efetivo controle da tuberculose no país (Brasil, 2002). Entretanto, as dificuldades para o controle da tuberculose são diversas, dentre as quais a realização do diagnóstico precoce, que permitiria a interrupção da cadeia de transmissão evitando assim a ocorrência de casos novos, e também o tratamento com doses diárias de medicação durante um período prolongado, que é um fator complicador para a eliminação da doença, uma vez que os índices de abandono de tratamento no Brasil são elevados (Brasil, 2008).

Diante disso, a realização do Tratamento Diretamente Observado (TDO) corresponde a uma das estratégias do PNCT para reduzir o abandono do tratamento e assegurar a cura do paciente através da administração adequada dos fármacos, evitando assim, o surgimento de casos resistentes aos medicamentos preconizados (Brasil, 2011). O TDO consiste na administração diária dos medicamentos pela pessoa em tratamento de tuberculose sob a observação direta de um profissional de saúde, devendo ser realizado diariamente (de segunda a sexta-feira) ou excepcionalmente, três vezes na semana, durante todo o tratamento (24 doses na fase intensiva e 48 doses na fase de manutenção) (Brasil, 2022b).

Além da adoção desta estratégia, o plano reconhece a importância de horizontalizar as ações de controle da doença, visando a integração da atenção básica para garantir a efetiva ampliação do acesso ao diagnóstico e ao tratamento no país. O PNCT está integrado ao SUS e desenvolve ações nos componentes estruturais básicos: vigilância epidemiológica; medidas de proteção; integração com a atenção básica; ações integradas de educação em saúde, comunicação e mobilização social; capacitação e treinamento articulados com polos de educação permanente; sustentação político-social; e avaliação, acompanhamento e monitoramento (Brasil, 2002).

No Brasil, o Ministério da Saúde, considerando a necessidade de prover e manter ações efetivas para o controle da doença iniciou um Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose para tentar eliminar a doença no Brasil até 2035 (Brasil, 2017a). O plano descreve um país livre da tuberculose e assume os compromissos estabelecidos no panorama global, com ênfase para a Estratégia Global pelo Fim da TB (*End TB Strategy*) da Organização Mundial da Saúde (Organização Mundial da Saúde, 2015) e a agenda 2030 dos Objetivos de Desenvolvimento

Sustentável (ODS) adotada pelos países-membros das Organização das Nações Unidas (ONU) (Organização das Nações Unidas, 2015). Outros documentos no âmbito global destacaram compromissos relacionados à visão de um mundo livre da TB, com destaque para a Declaração de Moscou (2017) e a Declaração da Reunião de Alto Nível (2018) (Brasil, 2021b).

As metas do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose objetivam a redução de 90% do coeficiente de incidência da tuberculose e de 95% no número óbitos pela doença no país até 2035, em comparação com os dados de 2015. Para atingir essas metas é necessário reduzir a incidência da doença para menos de 10 casos por 100 mil habitantes e limitar o número de óbitos a menos de 230 ao ano até 2035 (Brasil, 2021b).

Entretanto, segundo estimativas divulgadas pela OMS em 2020, mediante a pandemia do coronavírus, o percurso para a eliminação da tuberculose, como problema de saúde pública mundial, ficou mais longo, considerando a diminuição de 25% no diagnóstico e o aumento de 26% na mortalidade pela doença no mundo (Organização Mundial da Saúde, 2020a).

Entre os desafios do plano nacional encontra-se a vigilância do óbito, da infecção e da tuberculose drogarresistente, bem como o fortalecimento das ações de controle da doença nas populações mais vulneráveis, a melhoria nos sistemas de informação (para fins de vigilância e tomada de decisão) e a realização de pesquisas para inovação de tecnologias a serem utilizadas na prevenção, no diagnóstico e no tratamento do agravo (Brasil, 2017c).

O Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública constitui-se em um documento norteador de estratégias de enfrentamento da doença. As ações de controle da tuberculose a serem desenvolvidas têm como foco a detecção precoce dos casos, tratamento e acompanhamento dos pacientes diagnosticados e seus contatos. Assim, a vigilância ativa da doença se configura em um dos pontos principais para diminuição da incidência da tuberculose, realizada por meio de ações, como análise dos contatos de TB positivos e a busca ativa dos Sintomáticos Respiratórios (SR): indivíduos que apresentam tosse por três semanas ou mais, sendo considerados suspeitos para tuberculose pulmonar. Estima-se que 1% da população seja SR, devendo estes realizarem exames laboratoriais e clínicos para descarte ou confirmação do diagnóstico (Brasil, 2011).

A tuberculose é uma doença de notificação compulsória em todo território nacional e de investigação obrigatória, conforme Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017, anexo V - Capítulo I, e deve ser notificada por meio do preenchimento da ficha de notificação e investigação de tuberculose no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). A notificação somente deve ser realizada após a confirmação diagnóstica (conforme normas estabelecidas pelo PNCT), sendo notificados casos novos, recidivas, reingressos após

abandono, pós-óbito e transferências, não há notificação de casos suspeitos. Atualmente o SINAN é o sistema de informação oficial para tuberculose, devendo ser utilizado pelos estabelecimentos de saúde do país (Brasil, 2011).

As orientações de notificação e de registro dos casos constantes no manual de operação do SINAN e legislação vigente devem ser seguidas pelas unidades de saúde, gestores e profissional cadastrado, para que, a notificação, bem como a qualidade dos dados apresentados, possam contribuir para a democratização das informações epidemiológicas no acompanhamento do indivíduo, viabilizando, dentre outros, o conhecimento do cenário epidemiológico da doença na população. A subnotificação compromete as ações para o enfrentamento dos eventos de interesse em saúde pública (Brasil, 2022c).

O controle da tuberculose na Argentina conta com o Programa Nacional de Controle da Tuberculose e Hanseníase, órgão dependente da Secretaria de Promoção e Programas de Saúde, criado pela Resolução argentina 583/14, iniciando os trabalhos em 6 de maio de 2014. Antes disso, as ações de controle da TB e da Hanseníase estavam a cargo do Programa Nacional de Controle da TB e da Administração Nacional de Laboratórios e Institutos de Saúde “Dr. Carlos Malbrán”, respectivamente. O atual programa de controle da TB objetiva: fortalecer o cuidado nos serviços de saúde, em especial no nível primário de atenção, garantir o tratamento para as pessoas acometidas pela tuberculose e hanseníase, bem como distribuir medicamentos gratuitos para TB (sensível e multirresistente) e hanseníase, fortalecer e apoiar os tratamentos supervisionados (TDO) e incentivar a busca ativa de casos, visando o diagnóstico precoce desses agravos, levando-se em consideração prioritariamente as populações vulneráveis e as áreas com altas taxas de incidência da doença (Argentina, 2014).

O programa é estruturado em quatro níveis de assistência no país: central, provincial, intermediário e local que possuem diferentes atribuições, com o objetivo comum, dentre outros, de reduzir a infecção e a morbimortalidade pela tuberculose e hanseníase no país. As metas anuais de controle da tuberculose no país consistem em detectar 90% dos pacientes com TB todas as formas e obter sucesso no tratamento de 90% dos casos detectados (Argentina, 2013).

As estratégias utilizadas pelo programa nacional da Argentina para o controle da tuberculose e hanseníase constituem-se em: prevenção da tuberculose por meio da vacinação e quimioprofilaxia, prevenção da Hanseníase, detecção precoce da doença, notificação de casos ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, supervisão e apoio ao paciente, desenvolvimento e atualização de guias de diagnóstico e tratamento e formação/coordenação de equipes e serviços de saúde (Argentina, 2013).

O Programa Nacional de Controle da Tuberculose e Hanseníase contribui para

proporcionar resposta eficaz à necessidade de fortalecer as políticas de saúde pública recomendações nacionais e internacionais para o controle da TB e Hanseníase (Argentina, 2014). Nesse sentido o país argentino também assume os compromissos estabelecidos globalmente, como a Estratégia Global pelo Fim da TB (*End TB Strategy*) da OMS (Organização Mundial da Saúde, 2015) e a agenda 2030 dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) adotada pelos países-membros da ONU (Organização das Nações Unidas, 2015).

Na Argentina a tuberculose é uma doença de notificação obrigatória conforme Lei nº 15.465, artigo 2º, de 29 de setembro de 1960, sendo o profissional que realizar o diagnóstico do caso de TB responsável por notificá-lo (Argentina, 2018).

O registro dos casos de tuberculose foi criado em 1967, reunindo em nível nacional as informações dos casos detectados e tratados nas províncias sem interrupções desde a sua criação (Argentina, 2013). O Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) é o sistema utilizado para o registro das informações sobre a doença sendo parte das atividades essenciais do programa de controle da tuberculose e ferramenta indispensável para a avaliação da situação deste agravo no país. Nos últimos anos o sistema passou por atualizações e a partir de 2018 a Secretaria de Governo da Saúde lançou o novo SNVS 2.0 como sistema de notificação oficial e único para os Eventos de Notificação Obrigatória no país. O SNVS 2.0 é uma ferramenta tecnológica que possibilita a notificação em tempo real dos eventos e integra em um único sistema as informações de todos os componentes da vigilância (clínica, laboratorial e epidemiológica) (Argentina, 2018).

Contudo, para o conhecimento da situação epidemiológica da tuberculose nos dois países e análise confiável dos dados é sumariamente importante que as informações registradas nos sistemas de notificação contenham informações corretas e completas viabilizando, dentre outros, o conhecimento da incidência, prevalência e letalidade da doença na população.

2.3 INCIDÊNCIA DE TUBERCULOSE NO MUNDO, NO BRASIL E NA ARGENTINA

A tuberculose, mesmo tendo tratamento e cura, ainda é um sério e desafiador problema de saúde pública global. Até 2019, a doença era a primeira causa de óbito por um único agente infeccioso, superada apenas pela COVID-19 em 2020. A pandemia da COVID-19 fez necessário a reorganização de ações, serviços e sistemas de saúde em todo o mundo, revertendo,

segundo a Organização Mundial da Saúde, anos de progresso no controle da tuberculose (Organização Mundial da Saúde, 2021).

As estimativas apontam que em 2019, no mundo, cerca de 10 milhões de pessoas desenvolveram a doença, uma incidência de 130 casos por 100 mil habitantes, sendo 465 mil casos de tuberculose multidrogarresistente ou resistente à rifampicina (TB-MDR/TB-RR) e desses 1,2 milhão evoluíram para óbito (Organização Mundial da Saúde, 2020). Em 2020, ocorreram 9,9 milhões de casos de tuberculose no mundo, uma incidência de 127 casos por 100 mil habitantes e 1,3 milhão de óbitos (Organização Mundial da Saúde, 2021), evidenciando a manutenção da transmissão da doença no território mundial.

As regiões da África e da Ásia são as que apresentaram maior risco para o adoecimento por tuberculose em 2019, sendo sete países responsáveis por 60% dos casos novos da doença: Índia, Indonésia, China, Filipinas, Paquistão, África do Sul e Nigéria (Brasil, 2021b).

Na região das Américas, neste mesmo ano foram registrados 3% dos casos de tuberculose do mundo, com 320.237 casos novos estimados, dos quais o Brasil (33,4%), o Peru (12,9%), o México (10,5%) e o Haiti (6,9%) foram os países com o maior número de casos. A OMS por meio da Estratégia Global pelo Fim da Tuberculose considera três listas de países prioritários para o controle da doença no período de 2021 a 2025, indicando os 30 países com maior número de casos de tuberculose, coinfeção tuberculose-HIV (TB-HIV) e tuberculose multidrogarresistente ou resistente à rifampicina (TB-MDR/TB-RR). O Brasil está presente em duas listas, o grupo de 20 países com maior número estimado de casos de TB e de coinfeção TB-HIV e o Peru aparece na lista da TB-MDR/TB-RR. A Argentina não está presente nas listas (Organização Mundial da Saúde, 2020a).

Na Argentina, a taxa de incidência de tuberculose para todos os casos em 2018 foi de 26,2 casos por 100 mil habitantes, e em 2019 de 28 casos por 100 mil habitantes representando um aumento de 6% com relação ao ano anterior. A notificação de tuberculose durante 2019 mostrou um aumento de 2.624 casos nos últimos 6 anos. As maiores taxas de notificação da doença são registradas no Norte do país, no entanto a Cidade Autônoma de Buenos Aires e a província de Buenos Aires também apresentam elevadas taxas de notificação e concentram o maior número de casos de TB do país sendo 65,9% de todos os casos notificados no país (Argentina, 2021).

Em 2020 foram notificados 10.896 casos de tuberculose, destes 10.268 (94,2%) eram incidentes (novos e recidivas), equivalente a uma incidência de 22,6 casos por 100 mil habitantes e 628 (5,8%) casos não novos (reintrodução por perda de seguimento, falhas, transferências e outros). A taxa de incidência nacional da doença para todos os casos em 2020

foi de 24 casos por 100 mil habitantes evidenciando um decréscimo de -14,8% em relação ao ano de 2019 (28 casos por 100 mil habitantes), sendo principalmente atribuídos a pandemia da COVID-19, entretanto, os dados preliminares sobre a TB no país indicam que em 2021 a incidência de casos da doença retornou aos patamares de 2019. Os casos foram notificados em todas as províncias com elevada variabilidade entre elas, sendo a maior taxa de incidência de casos novos da doença registrada foi na província de Salta, 39 casos por 100 mil habitantes e a menor na província La Rioja, 2 casos por 100 mil habitantes. A província de Misiones apresentou uma incidência de 19 casos por 100 mil habitantes, abaixo da média nacional 22,6 casos por 100 mil habitantes (Argentina, 2022).

No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, a incidência de tuberculose diminuiu de 41,9 casos por 100 mil habitantes, em 2001, para 34,3 casos por 100 mil habitantes, em 2015. A partir de 2015, aumentou para 36,9 casos por 100 mil habitantes em 2018, com estabilização em 2019 (37,1 casos por 100 mil habitantes). O aumento observado a partir de 2015 pode estar relacionado com questões sociais e com a incorporação de novas tecnologias diagnósticas mais sensíveis no SUS. No ano de 2019, foram notificados 73.869 casos novos no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, equivalentes a uma incidência de 37,1 casos por 100 mil habitantes e cerca de 4,5 mil óbitos pela doença, com uma taxa de mortalidade de 2,2 óbitos por 100 mil habitantes. Em 2020, foram registrados 66.819 casos novos de tuberculose, uma incidência de 32,6 casos por 100 mil habitantes, destes casos 763 pessoas desenvolveram TB-MDR/TB-RR, e 5.837 pessoas vivendo com HIV desenvolveram TB (Brasil, 2021).

Analisando os dados de incidência do país nos últimos 10 anos podemos observar uma certa constância nos índices em torno de 36 casos por 100 mil habitantes, entretanto com declínios de até 34,3 casos por 100 mil habitantes no ano de 2015, e aumentos de até 37,1 casos por 100 mil habitantes em 2019 (Brasil, 2021). Contudo, nos anos de 2020 e 2021, período da pandemia da COVID-19, observou-se uma queda acentuada da incidência de tuberculose no país (32,6 e 32 casos por 100 mil habitantes, respectivamente) em comparação com o ano de 2019. O decréscimo no diagnóstico e na notificação dos casos de TB pode ser atribuído à uma combinação de fatores, como atrasos na digitação dos dados no sistema de informação, redução do atendimento nos serviços de saúde, realocação de profissionais da saúde para atuar em ações da pandemia, menor procura da população sintomática pelos serviços de saúde e redução na execução dos testes laboratoriais (Brasil, 2022a).

Os dados sobre a incidência de tuberculose no Brasil em 2021 revelaram uma elevada variabilidade entre os estados, onde onze deles apresentaram incidências maiores que a

registrada para o país, que foi de 32 casos por 100 mil habitantes, sendo os estados, do Amazonas (71,3 casos por 100 mil habitantes), Rio de Janeiro (67,4 casos por 100 mil habitantes) e Roraima (54,6 casos por 100 mil habitantes), seguidos do Acre (50,3 casos por 100 mil habitantes), Pernambuco (45,9 casos por 100 mil habitantes), Pará (42,6 casos por 100 mil habitantes), Rio Grande do Sul (36,5 casos por 100 mil habitantes), Mato Grosso do Sul (34,9 casos por 100 mil habitantes), Espírito Santo (34,7 casos por 100 mil habitantes), Amapá (35,2 casos por 100 mil habitantes) e São Paulo (33,8 casos por 100 mil habitantes). Essa variabilidade demonstra a necessidade de buscar estratégias específicas para controle da tuberculose em cada localidade (Brasil, 2022a).

No estado de Santa Catarina (SC), segundo dados do SINAN, em 2019, foram notificados 1.973 casos novos da doença, apresentando uma incidência de 27,5 casos por 100 mil habitantes, de todas as formas de tuberculose. Destes, 1.683 foram da forma pulmonar que corresponde a uma incidência de 23,5 casos por 100 mil habitantes (Santa Catarina, 2020). No ano de 2020 a incidência observada foi de 21,7 casos por 100 mil habitantes. Já no ano de 2021 foram 1.794 casos novos de tuberculose, uma incidência de 25 casos para cada 100 mil habitantes. Entretanto, quando analisamos a incidência de casos de TB ao longo dos últimos 10 anos, observa-se uma certa estabilidade, em torno de 26,9 casos para cada 100 mil habitantes, até o ano de 2019. No ano de 2020, com a pandemia da COVID-19, ocorreu uma redução da incidência (21,7 casos por 100 mil habitantes), retornando aos patamares anteriores em 2021 (25 casos por 100 mil habitantes), o que evidencia a manutenção da transmissão da doença no estado de Santa Catarina (Santa Catarina, 2022).

O estado de Santa Catarina possui um modelo de gestão descentralizado com sete macrorregiões de saúde que são referência para as dezessete regiões de saúde que a compõem. As regiões de saúde que apresentaram maior número de casos novos de TB em 2021, foram Foz do Rio Itajaí (43,6 casos por 100 mil habitantes), Grande Florianópolis (40 casos por 100 mil habitantes) e Nordeste (227 casos por 100 mil habitantes). A região de saúde do Extremo Oeste, que compreende os 30 municípios da faixa de fronteira internacional com a Argentina, foco do nosso estudo, teve uma incidência de 8,8 casos para cada 100 mil habitantes (Santa Catarina, 2022).

Entretanto, a região de fronteira sul brasileira apresenta índices crescentes de incidência de tuberculose em alguns municípios, elevada prevalência de HIV/AIDS (Peiter, 2005), e aumento da incidência de HIV/AIDS como a principal doença associada à tuberculose (Rodrigues, 2007), sendo necessária a realização de estudos nesta região para verificar o cenário da doença na população dos municípios de fronteira.

2.4 FATORES ASSOCIADOS À TUBERCULOSE E REGIÕES DE FRONTEIRA

A OMS declarou a tuberculose como uma emergência sanitária mundial no ano de 1993, referindo como principais causas: a desigualdade social, o envelhecimento populacional, o advento do HIV/AIDS e os movimentos migratórios (Brasil, 2019).

Na literatura existem relatos de que o estado de saúde de indivíduos e populações pode ser influenciado por fatores sociais e pelo acesso e utilização dos serviços de saúde, assim como por fatores externos ao setor saúde, que incluem os fatores sociais, econômicos, políticos e ambientais (Huda *et al.*, 2016). Esses fatores, que corroboram para a saúde e a doença, bem como sua interação com os fatores biológicos, são denominados de determinantes sociais da saúde.

Assim, pode-se afirmar que a contaminação pelo *Mycobacterium tuberculosis* está diretamente relacionada às condições de vida da população, sendo as condições precárias um fator determinante para o conseqüente adoecimento ou agravamento de seus sintomas. A ocorrência da doença está associada a indicadores socioeconômicos, como condições de moradia, aglomerados urbanos, renda per capita, desemprego, educação, idade, acesso a serviços de saúde, alimentação, condições sanitárias e a presença de comorbidades, especialmente as que causam imunossupressão (Pereira *et al.*, 2015; Santos *et al.*, 2007). Ainda, por conta de fragilidades sociais inerentes ao próprio indivíduo, em ambientes prisionais, são registrados os maiores índices de transmissão e casos da doença (Valença *et al.*, 2016).

Dado o grande impacto da tuberculose na saúde pública, e de sua relação com fatores sociais e econômicos, a adoção de medidas que atuem sobre os determinantes do processo saúde doença, em especial nas populações mais vulneráveis, consiste numa estratégia a ser seguida para o controle deste agravo (Santos *et al.*, 2007). Algumas populações são consideradas prioritárias para o controle da doença pelo maior risco de infecção e/ou de adoecimento por tuberculose, como pessoas vivendo com HIV, pessoas privadas de liberdade, profissionais de saúde, pessoas em situação de rua, povos indígenas, imigrantes e contatos de tuberculose drogarresistente (Brasil, 2022b).

As condições precárias de vida e a diminuição do acesso à informação, em consequência da baixa escolaridade, aumentam a vulnerabilidade à tuberculose. A baixa escolaridade pode influenciar negativamente a compreensão sobre a importância do tratamento e os riscos do abandono da terapia, contribuindo de forma negativa para o controle da doença (Santos *et al.*, 2016; Rodrigues; Mello, 2018).

Em um estudo sobre os determinantes sociais da tuberculose pulmonar na Argentina foi constatado que a taxa de incidência de TB está associada às condições sociais como superlotação, rede de esgoto e atuação da vigilância, como a proporção de sintomáticos respiratórios examinados e não adesão ao tratamento da TB pelos pacientes. Além disso, os resultados deste estudo indicam que áreas com baixo nível socioeconômico apresentam maiores índices de incidência da doença (Hilal *et al.*, 2019). Álvarez-Hernández e colaboradores (2010) analisando os determinantes relacionados aos casos de tuberculose em uma cidade Mexicana, observaram também a relação da doença com a vulnerabilidade social e econômica.

O estudo de Giroti *et al.* (2010) em Londrina/Paraná (2006), concluiu que o nível de escolaridade da população também se correlaciona com os casos da doença, tendo como base que 33% dos pacientes que abandonaram o tratamento da tuberculose estudaram entre 4 e 7 anos. Já os indivíduos com escolaridade maior ou igual ao ensino médio, segundo o estudo sobre os determinantes sociais e autorrelato de tuberculose nas regiões metropolitanas do Brasil de Pinheiro *et al.* (2013), tiveram uma redução de 60% na chance de ter diagnóstico positivo para a doença.

Assim como outras doenças, a tuberculose igualmente inclui fatores sociodemográficos e distribuição geográfica associados à sua ocorrência (Almeida *et al.*, 2013). A mobilidade populacional e a migração são os principais fatores que dificultam a detecção oportuna da TB e a adesão ao tratamento, conferindo maior vulnerabilidade aos indivíduos que vivem nas regiões de fronteira (Giovanella *et al.*, 2007). Além disso, o grande fluxo de indivíduos nos municípios fronteiriços, e a atividade econômica nessas regiões, favorecem a disseminação da doença (Braga *et al.*, 2011). Na zona de fronteira é importante que se tenham iniciativas de cooperação entre os países para a prevenção e o controle dos agravos de interesse em saúde pública, dentre eles a tuberculose, bem como a capacitação dos profissionais, reuniões conjuntas dos conselhos locais de saúde, permuta e cessão de materiais e equipamentos (Giovanella *et al.*, 2007).

Com relação à incidência de tuberculose, segundo Queiroga *et al.* (2012), quanto mais desfavorável forem às condições de vida de uma região, maior será o número de casos da doença. No Brasil, os riscos de adoecimento e morte por tuberculose são diferenciados conforme as regiões, estados e municípios sendo maior em áreas de populações em condições de vida frágeis e onde os fluxos de pessoas facilitam a circulação do bacilo, como na periferia das cidades, áreas centrais decadentes, bairros de baixa renda com maior aglomeração e cidades de fronteira (Peiter, 2005).

Contudo constata-se que a distribuição da tuberculose no país está diretamente

associada às condições socioeconômicas dos municípios, levando-se em consideração que segundo a classificação do Programa Nacional de Controle da Tuberculose, nos municípios com piores condições socioeconômicas foi observado um aumento da taxa de incidência de 2,7%, passando de 52,2 casos por 100 mil habitantes em 2015 para 53,7 casos por 100 mil habitantes em 2018 enquanto que nos municípios com melhores condições socioeconômicas o coeficiente de incidência da tuberculose aumentou em 1,8% entre 2015 e 2018, passando de 31,8 casos por 100 mil habitantes para 32,3 casos por 100 mil habitantes (Brasil, 2020).

Nas regiões de fronteira, em estudo realizado entre os quatro estados dos Estados Unidos e seis estados do México ao longo da fronteira México/Estados Unidos, no ano de 2001, a incidência de tuberculose foi maior nos estados fronteiriços do que no respectivo país, sendo nos Estados Unidos a incidência de 5,6 casos por 100 mil habitantes e nos estados fronteiriços 8,4 casos por 100 mil habitantes; no México 16,2 casos por 100 mil habitantes e estados fronteiriços 28,1 casos por 100 mil habitantes (Schneider *et al.*, 2004).

O estudo de Marques e colaboradores (2014) sobre a magnitude da tuberculose pulmonar na população fronteiriça do Mato Grosso do Sul (Brasil), Paraguai e Bolívia, encontrou uma incidência de 49,1 casos por 100 mil habitantes, taxa de mortalidade 4/100 mil habitantes e percentual de abandono do tratamento de 11,3%, que foram, respectivamente, 1,6, 1,8 e 1,5 vezes maior do que na região não fronteiriça. Relatam ainda que, embora nos 12 municípios fronteiriços pesquisados residam apenas 12,5% da população Sul mato-grossense, neles foram registrados aproximadamente 20% dos casos novos de tuberculose pulmonar, mais de 25% dos óbitos por esta causa e abandonos de tratamento, e pouco mais de 4,7% de coinfeção TB-HIV. Concluindo que a população residente nesses municípios de fronteira apresentou elevado risco de adoecimento, morte e abandono do tratamento de tuberculose pulmonar, necessitando ações diferenciadas de vigilância em saúde.

A tuberculose na região da tríplice fronteira Brasil/Paraguai/Argentina, segundo o estudo de Braga *et al.* (2011), possui elevada incidência e, conseqüentemente, alta transmissão da doença. Na zona de fronteira Brasileira, segundo estudo de Peiter (2005), nas sub-regiões que compõem o Arco Sul, a Metade Sul do Rio Grande do Sul e Sudoeste do Paraná apresentaram elevada incidência de TB. Foz do Iguaçu (Paraná), município que faz limite com o Paraguai e a Argentina, assim como outras regiões de fronteira, apresenta incidência de tuberculose maior que a registrada no estado e no país (Braga *et al.*, 2011). No estudo de Peiter (2005) a sub-região Oeste de Santa Catarina não apresentou municípios com incidências elevadas. Entretanto, o estado de Santa Catarina apresenta índices maiores que a média nacional de coinfeção TB-HIV, sendo respectivamente em 2015, 10% e 17,7% e em 2021, 8,3% e 14%

(Santa Catarina, 2022). Os casos novos de tuberculose no estado estão associados ao uso de drogas, HIV/AIDS, alcoolismo e diabetes (Costa, 2018). Os casos de TB multidrogarresistentes importantes para a saúde pública da população estão crescendo no estado e no Brasil, dificultando ainda mais o controle da doença, levando-se em consideração que a proporção de cura desses casos é mais baixa se comparada aos casos de tuberculose sensível aos medicamentos, sendo respectivamente no país, resistente: 64,9% (2017) e 63,5% (2018), sensível: 75,4% (2017) e 74,5% (2018) (Brasil, 2021b).

Estes dados demonstram que pode haver mais casos de tuberculose em áreas de fronteira do que em áreas não fronteiriças. O conhecimento do comportamento dos casos de tuberculose ao longo dos anos e a identificação das localidades de elevada transmissão é crucial para o controle da doença nas diferentes regiões do país, incluindo as regiões de fronteira, levando-se em consideração, para o planejamento de ações e estratégias, os fatores associados à tuberculose, a ameaça iminente da TB multidrogarresistente e o crescimento dos casos de coinfeção TB-HIV no mundo.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a distribuição espacial e a evolução temporal das taxas de incidência de tuberculose nos municípios pertencentes a região de fronteira internacional entre o estado de Santa Catarina, Brasil e a província de Misiones, Argentina no período de 2009 a 2021.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Descrever as características demográficas dos pacientes confirmados para tuberculose nos municípios pertencentes a região de fronteira internacional entre Santa Catarina, Brasil e Misiones, Argentina no período de 2009 a 2021;

2. Detectar os padrões de distribuição espacial das taxas de incidência de tuberculose na região de fronteira internacional entre Santa Catarina, Brasil e Misiones, Argentina no período de 2009 a 2021;

3. Avaliar a estrutura espacial (autocorrelação espacial) e identificar os *Clusters* espaciais das taxas de incidência de tuberculose nos municípios pertencentes a região de fronteira internacional entre Santa Catarina, Brasil e Misiones, Argentina no período de 2009 a 2021;

4. Classificar a evolução temporal das taxas de incidência de tuberculose na região de fronteira internacional entre Santa Catarina, Brasil e Misiones, Argentina no período de 2009 a 2021.

4 MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Realizamos um estudo ecológico e estimamos a incidência da tuberculose que foi georreferenciada para os municípios pertencentes a região de fronteira internacional entre o estado de Santa Catarina, Brasil e a província de Misiones, Argentina no período de 2009 a 2021.

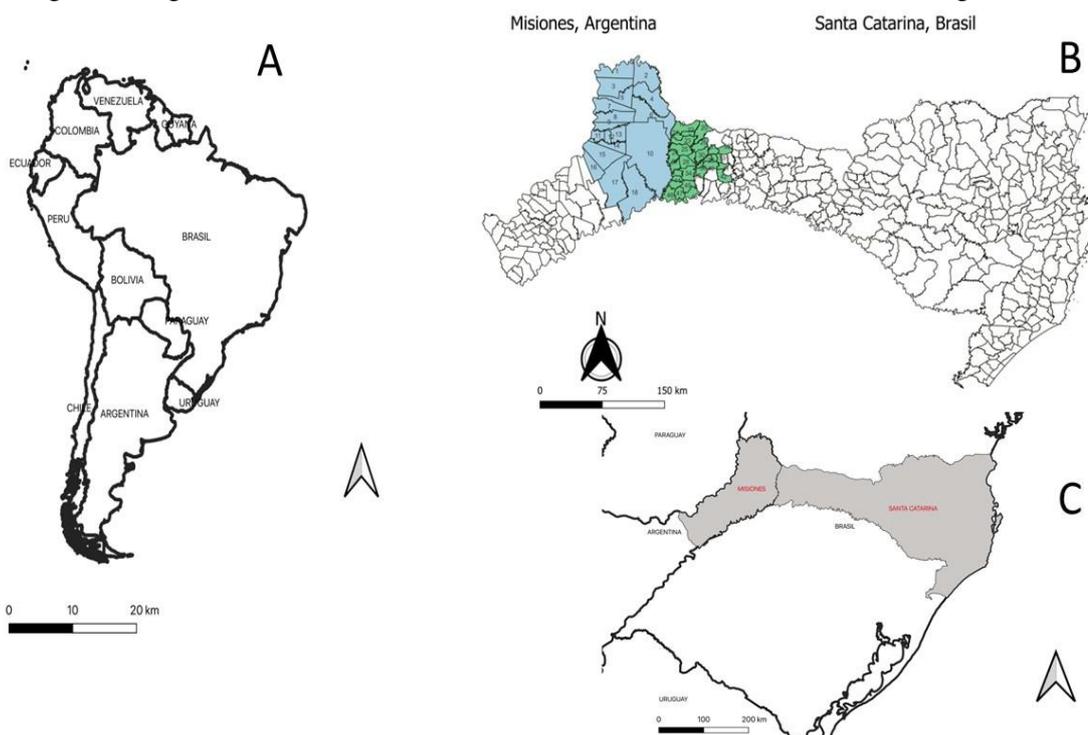
4.2 ÁREA E POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população do nosso estudo é formada pelos municípios da região de fronteira internacional entre o estado de Santa Catarina, Brasil e a província de Misiones, Argentina no período de 2009 a 2021 (Figuras 2 e 3).

A faixa de fronteira brasileira abrange uma área de 150 Km de largura, paralela à linha divisória terrestre do território nacional com 10 (dez) países da América do Sul (Argentina, Bolívia, Colômbia, Guiana, Guiana Francesa, Paraguai, Peru, Suriname, Venezuela e Uruguai) sendo formada por 11 (onze) estados (41% do número total de estados brasileiros) e 588 municípios, correspondendo a 11% do total de municípios do Brasil. Segundo divisão feita pelo Ministério da Integração Nacional, a faixa de fronteira brasileira é dividida em três áreas: Arco Norte (Acre, Amapá, Amazonas e Roraima), Arco Central (Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e Rondônia) e Arco Sul (Paraná, Rio Grande do Sul e Santa Catarina) (Brasil, 2021a).

O estado de Santa Catarina (SC), localizado na Região Sul do Brasil (BR), possui 295 municípios, sua capital é Florianópolis, e sua população estimada em 2010 de 6.248.436 habitantes (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2010). O estado pertence ao Arco Sul da faixa de fronteira brasileira, sendo a Sub-região XVI Vales Coloniais Sulinos a que abrange o Oeste do estado, contemplando 82 municípios na faixa de fronteira com a Argentina (Brasil, 2021a), sendo 30 destes municípios pertencentes à Região de Saúde do Extremos Oeste de Santa Catarina, região mais próxima da fronteira, onde foi realizado o estudo, com uma população de 232.039 habitantes (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2010).

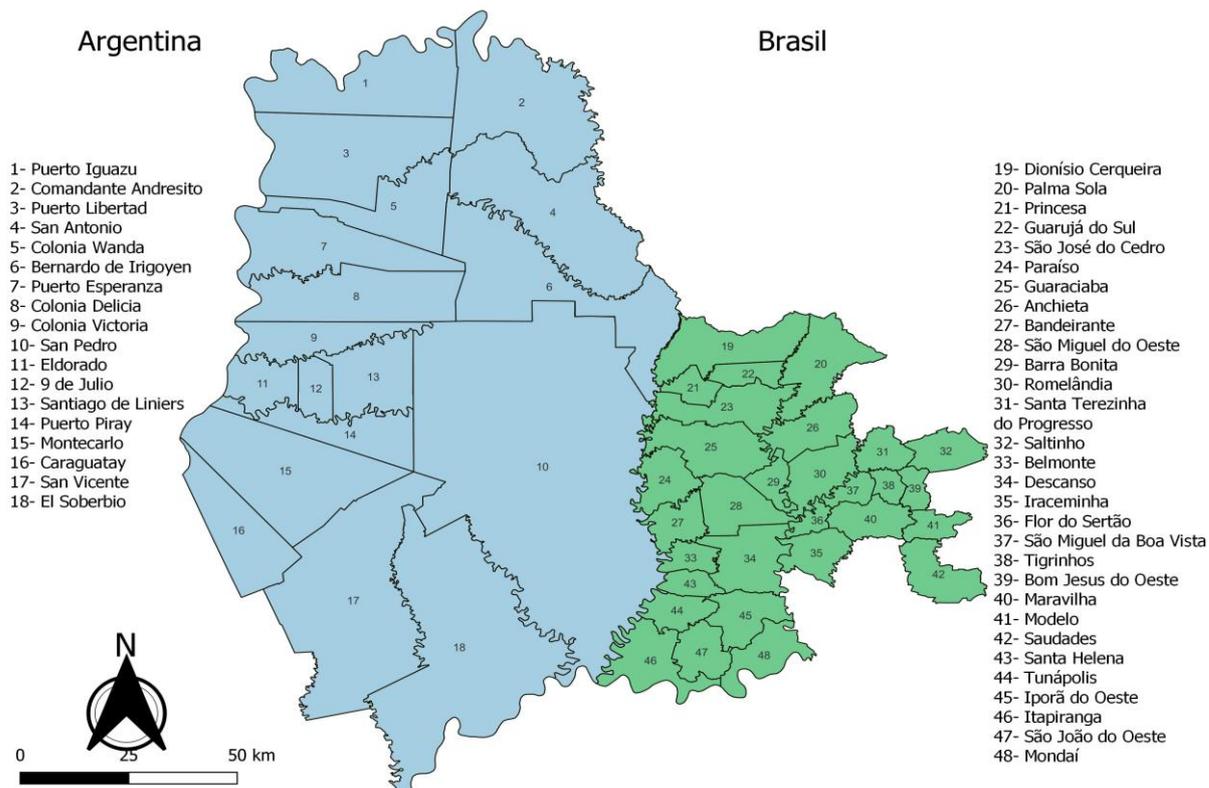
Figura 2 - Região de fronteira internacional entre Santa Catarina, Brasil e Misiones, Argentina



Fonte: Autores (2023).

Nota: (A) Localização dos países na América Latina; (B) Localização da região de estudo; (C) Localização de Misiones, Argentina e Santa Catarina, Brasil

Figura 3 - Região de estudo: municípios da região de fronteira internacional entre o estado de Santa Catarina, Brasil e a província de Misiones, Argentina



Fonte: Autores (2023).

Misiones (MS) é uma província da Argentina (AR) situada ao nordeste do país, sendo a segunda menor depois de Tucumán. Faz fronteira ao Oeste com o Paraguai, separada apenas pelo rio Paraná, ao Leste, Norte e Sul com o Brasil e ao Sudoeste com a província de Corrientes. Misiones tem como sua capital Posadas e uma população estimada em 2010 de 1.101.593 habitantes (Instituto Nacional de Estatísticas e Censos da Argentina, 2010).

A província de Misiones é dividida em 17 departamentos com 75 municípios. Neste estudo foram analisados 6 departamentos com 18 municípios pertencentes a província de Misiones, Argentina, região mais próxima à fronteira internacional com o estado de Santa Catarina, Brasil, sendo a população total do estudo na parte argentina de 339.043 habitantes (Instituto Nacional de Estatísticas e Censos da Argentina, 2010).

4.3 COLETA DOS DADOS

Neste estudo foram utilizadas as bases de dados secundários dos sistemas de informação de notificação de casos dos dois países, sendo no Brasil o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e na Argentina o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), conforme as respectivas fichas de notificação e acompanhamento de casos de tuberculose dos dois países (Anexos A e B). Estes dados foram fornecidos pelos programas de tuberculose da Diretoria de Vigilância Epidemiológica de Santa Catarina (DIVE-SC) e pelo Instituto Nacional de Enfermidades Respiratórias da Argentina (INER-AR).

Os dados populacionais foram obtidos dos censos nacionais dos dois países, disponibilizados no Brasil pelo IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2010) e na Argentina pelo INDEC - Instituto Nacional de Estatística e Censos (Instituto Nacional de Estatísticas e Censos da Argentina, 2010).

Por se tratar de um estudo que utilizou dados secundários (dados de domínio público de acesso irrestrito) este trabalho foi dispensado de apreciação pelo sistema CEP/CONEP (Comitês de Ética em Pesquisa/Comissão Nacional de Ética em Pesquisa) e Resolução CNS (Conselho Nacional de Saúde) Nº 510/2016, Artigo 1º, Parágrafo único. No entanto, foi solicitado ao CEP/ENSP (Comitê de Ética em Pesquisa/Escola Nacional de Saúde Pública) um “Parecer de Dispensa de Apreciação Ética” que foi emitido sob o número Nº 14/2023.

4.4 CARACTERIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS DO ESTUDO

As variáveis do estudo foram caracterizadas conforme estão descritas no Quadro 2 para os dois países.

Quadro 2 - Caracterização das variáveis do estudo

Variável Dependente	Caracterização
Incidência (Tuberculose todas as formas)	Brasil - Caso Novo (qualquer caso que nunca utilizou a medicação antituberculosa, ou a utilizou por menos de 30 dias) e Não Sabe (refere-se ao caso com história prévia desconhecida); Argentina - Incidentes (casos novos, recidivas ou sem informação sobre o tipo de paciente)
Variável Independente: Demográfico	Caracterização
Idade	Faixa etária: 0-14, 15-29, 30-44, 45-59, 60-74, 75 ou mais
Sexo	Feminino, Masculino
Local de Residência	Município de residência
Nacionalidade	Brasileiro, Argentino

Fonte: Autores (2023).

4.5 ANÁLISE DE DADOS

O perfil dos pacientes, confirmados para tuberculose, notificados nos municípios em estudo, foram caracterizados por meio dos cálculos das frequências absolutas e relativas das variáveis demográficas. Para verificar a existência de diferença entre os dois países foi aplicado o teste não paramétrico Qui-quadrado com o nível de significância estatística de 5%.

Foram calculadas as taxas médias de incidência dos casos notificados de tuberculose (todas as formas) da população geral de cada município por 100 mil habitantes por ano e nos períodos pré-pandêmico 2009 a 2019, que antecede a pandemia da COVID-19 e no período completo do estudo 2009 a 2021, que inclui os anos iniciais da pandemia, com a finalidade de verificar se existe variação entre os períodos, uma vez que é conhecido que durante os anos da

pandemia houve redução no diagnóstico e na notificação dos casos de tuberculose (Brasil, 2022a).

Analisamos as taxas de incidência brutas e padronizadas por idade. Na padronização utilizamos o método direto, onde uma população padrão (população padronizada da OMS, baseada em projeções da população mundial para o período 2000-2025) foi empregada de modo a minimizar os efeitos da diferença na idade entre as populações em estudo. O ajuste por idade possibilita a comparação entre os municípios, diminuindo o efeito das diferenças na composição entre eles. Aplicando as taxas de incidência de duas populações a uma única população padrão, reduz-se a possibilidade de que as variações observadas possam ser resultado de diferenças etárias na população (Bonita *et al.*, 2010). A padronização por idade foi realizada (para cada ano de cada município) no software R versão 4.3 e para essa análise foi utilizado o pacote Library (EpiTools).

As taxas brutas apresentam instabilidade para as regiões com pequena população, ou seja, regiões com pequenas populações estão mais suscetíveis às variações nas taxas, devido à ocorrência de poucos eventos por mero acaso, do que regiões populosas. Sendo importante utilizar um método de suavização dessas taxas brutas para contornar estas oscilações e observar possíveis padrões de distribuição. As taxas suavizadas baseiam-se no uso de informação das outras áreas que compõem a região de estudo, diminuindo a instabilidade não associada à ocorrência do evento (Marshall, 1991).

Assim, na análise espacial dos dados foram utilizadas as taxas de incidência de tuberculose da região, onde a unidade geográfica foi o município. Foram calculadas a média móvel espacial (taxa espacial) e a taxa bayesiana empírica global com o propósito de detectar de modo mais preciso os padrões espaciais de distribuição da doença e para a identificação de áreas de maior incidência.

A média móvel espacial explora a variação da tendência espacial dos dados calculando a média dos valores dos vizinhos, reduzindo a variabilidade espacial, pois a operação tende a produzir uma superfície com menor flutuação que os dados originais. A média móvel $\hat{\mu}_i$ associada ao atributo z_i , relativo à i -ésima área, pode ser calculada a partir dos elementos w_{ij} da matriz normalizada de proximidade espacial $W(1)$, tomando-se simplesmente a média dos vizinhos:

$$\hat{\mu}_i = \sum_{j=1}^n w_{ij} z_j$$

Para obter uma estimativa suavizada, a taxa espacial, substitui-se o valor de cada localidade pela taxa encontrada para a região em que ela está localizada que é composta pelo município e seus vizinhos (Kafadar, 1996).

Para minimizar a flutuação aleatória dos dados na região de estudo foi utilizado o método do estimador bayesiano empírico para a suavização das taxas brutas. A taxa bayesiana empírica de um município é uma média ponderada entre a sua taxa bruta e a taxa média global. A taxa de incidência dos vizinhos do município i é relevante e pode ser utilizada como informação a priori. Essa taxa é denominada empírica, pois se utiliza os próprios dados para construir a priori. Tal soma possui fator de ponderação inversamente proporcional à população em risco P_i ; ou seja, quanto maior a população de um município, mais confiável é a sua estimativa via taxa bruta e por isso a taxa bayesiana empírica será aproximadamente igual. Entretanto, quando a população é pequena, o valor estimado será aproximadamente igual à taxa global (taxa bayesiana empírica global). A taxa bayesiana empírica diminui a variabilidade das estimativas ao restringir a flutuação aleatória ocasionada pelos eventos raros. Logo, a estimativa apresentará uma suavidade espacial condizente com a realidade do evento (Marshall, 1991). A fórmula para a taxa transformada bayesiana global para a i -ésima área (QI), utilizando o método dos momentos é:

$$\hat{\theta} = \hat{\gamma} + \frac{\hat{\phi}(r_i - \hat{\gamma})}{\hat{\phi} + \frac{\hat{\gamma}}{n_i}}$$

$$\hat{\gamma} = \frac{\sum \gamma_i}{\sum n_i} \quad \text{e} \quad \hat{\theta} = \frac{\sum n_i (r_i - \hat{\gamma})^2}{\sum n_i} - \frac{\hat{\gamma}}{\bar{n}}$$

Em que

$\hat{\phi}$ = a média combinada das taxas observadas;

γ_i = número de observações y_i no município i ;

n_i = tamanho da população no município i ;

r_i = estimativa da variância da população da taxa, com base numa amostra ponderada das taxas observadas;

$\hat{\theta}$ = estimativa bayesiana da taxa do município i (Marshall, 1991).

Para as análises da média móvel espacial (taxa espacial) e o Índice de Moran foi construída uma matriz de vizinhança (matriz de proximidade) tendo como critério a existência de fronteira comum entre os municípios. A matriz de vizinhança é utilizada para estimar a variabilidade espacial dos dados de área, dado um conjunto de n áreas $\{A_1, \dots, A_n\}$, construímos a matriz $W(1)$ ($n \times n$), onde cada um dos elementos w_{ij} representa uma medida de proximidade entre A_i e A_j (Bailey; Gatrell, 1995).

Esta medida de proximidade pode ser calculada a partir de um dos seguintes critérios:

$w_{ij} = 1$, se o centróide de A_i está a uma determinada distância de A_j ; caso contrário

$w_{ij} = 0$

$w_{ij} = 1$, se A_i compartilha um lado comum com A_j , caso contrário $w_{ij} = 0$

$w_{ij} = l_{ij}/l_i$, onde l_{ij} é o comprimento da fronteira entre A_i e A_j e l_i é o perímetro de

A_i

Índice de Moran:

$$I = \frac{n \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n w_{ij} (X_i - \bar{X})(X_j - \bar{X})}{\left(\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n w_{ij} \right) \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}$$

Onde N - Número de municípios, X_i - Taxa de casos na área i , W_{ij} - Pesos atribuídos a relação de vizinhança entre as áreas i e j (Bailey; Gatrell, 1995).

Para a avaliação dos padrões de distribuição espacial na região de estudo foram construídos mapas temáticos, para os períodos de 2009 a 2019 e 2009 a 2021, com as taxas brutas e ajustadas por idade de incidência de tuberculose, taxa espacial (média móvel espacial) e taxa bayesiana empírica global.

Para avaliar a estrutura espacial das taxas de incidência de tuberculose ajustadas por idade foi calculada a medida de autocorrelação espacial, Índice de Moran, que identifica a estrutura da correlação espacial que descreve os dados, caracterizando a dependência espacial, mostrando como os valores estão correlacionados no espaço. O teste tem como hipótese nula a independência espacial, valor igual a zero. Valores positivos (entre 0 e +1) indicam correlação positiva e negativos (entre 0 e -1) correlação negativa, ou seja, o Índice de Moran maior do que zero indica que existe autocorrelação espacial da doença na região onde as áreas próximas tendem a apresentar taxas de incidência semelhantes (altas ou baixas) (Bailey; Gatrell, 1995).

Para a identificação da existência de *Clusters* foi utilizado o *Local Indicators of Spatial Association* (LISA), que permite identificar as unidades (municípios) autocorrelacionadas espacialmente e que mais influenciam. Esta medida foi utilizada devido ao emprego do Índice de Moran que é a medida de autocorrelação espacial global mais comumente utilizada e a sua versão local é o LISA de Anselin ou LISA. A estatística é calculada para cada unidade de área, indicando autocorrelação espacial significativa para cada localização. Para cada polígono, o índice é calculado com base em polígonos vizinhos com os quais compartilha uma borda. Uma vez que uma medida está disponível para cada polígono, estes podem ser mapeados para indicar como a autocorrelação espacial varia em relação à região de estudo. Uma vez que cada índice

possui uma estatística de teste associada, também podemos mapear qual dos polígonos tem uma relação estatisticamente significativa com seus vizinhos e mostrar tipo de relacionamento (Anselin, 1995).

A estatística local de Moran para a unidade i é:

$$I_i = z_i \sum_j w_{ij} z_j$$

$$z_i = \frac{x_i - \bar{x}}{SD_x}$$

$$x_i - \bar{x}$$

Onde z_i é a variável original x_i em "Valor padronizado" ou pode estar em "forma de desvio" e w_{ij} é o peso especial. O somatório \sum_j é calculado em cada linha i da matriz de pesos espaciais (Anselin, 1995).

A localização dos *Clusters* espaciais das taxas de incidência de tuberculose podem ser observadas nos mapas de LISA - *Clusters* espaciais, sendo as unidades com significância apresentando autocorrelação espacial do tipo *Clusters* espaciais (+) Alto-Alto (vermelho), Baixo-Baixo (azul) e *Outliers* espaciais (-), Alto-Baixo (rosa) e Baixo-Alto (azul claro). As localizações não significantes não são destacadas (Anselin, 1995).

Nas análises espaciais foram utilizados os Sistemas de Informação Geográfica livres, de código aberto, QGIS e GeoDa.

Para classificar a evolução temporal calculamos, a variação percentual anual, *Annual Percent Change* (APC), e a variação percentual anual média do período completo, *Average Annual Percent Change* (AAPC), das taxas ajustadas por idade de incidência de tuberculose dos municípios pertencentes a região de fronteira internacional entre Santa Catarina, Brasil e Misiones, Argentina no período de 2009 a 2021. Utilizou-se o método *Joinpoint regression* por meio do programa *Joinpoint Trend Analysis Software* versão 5.0 (*National Cancer Institute-NIH, Division of Cancer Control & Population Sciences*, EUA).

O programa executa uma regressão linear segmentada que permite identificar a tendência do indicador (se estacionária, crescente ou decrescente) e os pontos (*joinpoints*) em que há modificação dessa tendência estimando a APC e AAPC.

Foi utilizada como variável dependente a taxa anual média de incidência ajustada por idade de tuberculose dos municípios e o ano como variável independente e ajustado o modelo de pontos de junção onde foi fornecido o número mínimo e máximo de *joinpoints* que permite testar se uma mudança aparente na tendência é estatisticamente significativa. Os testes de

significância utilizam o método de Permutação de Monte Carlo.

Foi assumido um número diferente de “pontos” de modificação de tendência, desde zero *joinpoints* (caso em que a tendência é representada por um único segmento de reta) até o número máximo de dois *joinpoints*, devido à quantidade de observações.

A APC foi calculada a partir do modelo de regressão por pontos de inflexão para cada segmento e a AAPC para o período completo para descrever e quantificar a tendência, bem como para avaliar se esta tendência é estatisticamente significativa. Neste caso, a hipótese nula é $APC = 0$, isto é, as taxas não estão nem aumentando, nem diminuindo. O cálculo da APC faz uma comparação anual, expressa em percentual, informando a variação das taxas de incidência de um ano para o outro tornando possível analisar tendências de queda ou crescimento durante o período de estudo. Para cada tendência detectada foram considerados Intervalos de Confiança (IC) de 95%.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

No período de 2009 a 2021 nos 48 municípios da região de estudo mais próximos da fronteira internacional entre o estado de Santa Catarina, Brasil e a província de Misiones, Argentina foram notificados 1.040 casos de tuberculose todas as formas, sendo 637 casos (61,2%) em pacientes do sexo masculino e 393 casos (37,8%) do sexo feminino. Com relação a distribuição etária observamos um maior número de registros de casos distribuídos entre as faixas etárias de 45 a 59 anos de idade no Brasil e 15 a 29 anos de idade na Argentina, seguidos de 30 a 44 anos de idade nos dois países. A diferença etária e o sexo nos dois países foi estatisticamente significativa (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição por sexo e idade dos pacientes confirmados para tuberculose todas as formas nos municípios pertencentes a região de fronteira internacional entre o estado de Santa Catarina, Brasil e a província de Misiones, Argentina no período de 2009 a 2021

	Brasil n(%)	Argentina n(%)	Total n(%)	p valor
Sexo				0.02407
Masculino	131(69,3)	506(59,5)	637(61,2)*	
Feminino	58(30,7)	335(39,5)	393(37,8)*	
Faixa etária (anos)				< 0,00001
0-14	2(1,1)	143(16,8)	145(13,9)	
15-29	26(13,8)	251(29,5)	277(26,6)	
30-44	50(26,4)	202(23,7)	252(24,2)	
45-59	56(29,6)	132(15,5)	188(18,1)	
60-74	42(22,2)	95(11,2)	137(13,2)	
75+	13(6,9)	28(3,3)	41(3,9)	
Total	189(100)	851(100)	1.040(100)	

Fonte: Autores (2023).

Nota: *10(1%) das notificações não continham esta informação.

5.2 INCIDÊNCIA DE TUBERCULOSE

Os municípios de Misiones concentraram 82% (851) dos casos de tuberculose notificados na região de estudo durante o período de 2009 a 2021, enquanto que os municípios de Santa Catarina somaram 18% (189) dos casos.

O município que apresentou taxa média ajustada por idade de incidência de tuberculose no período de 2009 a 2021 mais elevada na região brasileira foi São Miguel da Boa Vista/SC (12,4 casos por 100 mil habitantes). Já na região argentina foi o município de Puerto Iguazu/MS (57,6 casos por 100 mil habitantes). Além disso, as taxas de incidência de tuberculose nas cidades gêmeas de Dionísio Cerqueira/SC e Bernardo de Irigoyen/MS neste período foram de 5,5 e 12,6 casos por 100 mil habitantes, respectivamente, revelando mais que dobro de casos no período no município argentino (Tabelas 2 e 3). Verificamos também que os municípios de Barra Bonita/SC, Belmonte/SC, Bom Jesus do Oeste/SC e São João do Oeste/SC não notificaram casos de tuberculose no período de estudo.

Quando analisamos as diferenças entre as taxas de incidência de tuberculose brutas e ajustadas por idade, na maioria dos municípios brasileiros as taxas ajustadas por idade diminuem consideravelmente, como no município de São Miguel da Boa Vista/SC onde a taxa bruta foi de 17,5 casos por 100 mil habitantes e após o ajuste por idade 12,4 casos por 100 mil habitantes. Por outro lado, alguns municípios apresentaram um aumento na taxa ajustada por idade como o município de Tunápolis/SC onde a taxa passou de 3,6 casos por 100 mil habitantes para 4,2 casos por 100 mil habitantes. Apenas o município de Paraíso/SC manteve a mesma taxa (6,1 casos por 100 mil habitantes) (Tabela 2).

Analisando os comportamentos do lado argentino verificamos o mesmo padrão, só que com magnitudes menores, como no município de Colonia Delicia/MS onde a taxa bruta foi de 28,6 casos por 100 mil habitantes e a ajustada por idade de 26,7 casos por 100 mil. Também observamos que oito municípios tiveram aumento nas suas taxas de incidência de tuberculose ajustadas, dentre eles o município de Colonia Wanda/MS foi o que apresentou o maior aumento, de 15,0 casos por 100 mil habitantes na taxa bruta passou para 16,6 casos por 100 mil habitantes na taxa ajustada. Apenas dois municípios mantiveram a mesma taxa (San Pedro/MS e San Vicente/MS) (Tabela 3). Entretanto, na análise da região completa de estudo observa-se que os municípios com as taxas de incidência de tuberculose mais elevadas se concentram na região pertencente ao país argentino.

Tabela 2 - Taxas médias de incidência de tuberculose por 100 mil habitantes nos municípios brasileiros pertencentes a região de fronteira internacional entre o estado de Santa Catarina, Brasil e a província de Misiones, Argentina no período de 2009 a 2021

Local	Incidência por 100 mil habitantes	
	Taxa bruta	Taxa ajustada por idade
Anchieta	11,8	9,5
Bandeirante	5,7	4,3
Descanso	3,9	3,0
Dionísio Cerqueira	7,3	5,5
Flor do Sertão	10,5	10,2
Guaraciaba	6,4	5,7
Guarujá do Sul	6,8	5,4
Iporã do Oeste	6,0	4,3
Iraceminha	3,9	2,8
Itapiranga	5,4	4,4
Maravilha	9,8	7,5
Modelo	2,1	2,0
Mondaí	6,5	5,3
Palma Sola	1,1	1,0
Paraíso	6,1	6,1
Princesa	9,1	7,0
Romelândia	1,5	1,1
Saltinho	4,2	3,7
Santa Helena	10,5	6,4
Santa Terezinha Progresso	2,9	1,8
São José do Cedro	8,5	7,3
São Miguel Boa Vista	17,5	12,4
São Miguel do Oeste	11,7	9,2
Saudades	1,9	1,3
Tigrinhos	4,7	2,5
Tunápolis	3,6	4,2

Fonte: Autores (2023).

Tabela 3 - Taxas médias de incidência de tuberculose por 100 mil habitantes nos municípios argentinos pertencentes a região de fronteira internacional entre o estado de Santa Catarina, Brasil e a província de Misiones, Argentina no período de 2009 a 2021

Local	Incidência por 100 mil habitantes	
	Taxa bruta	Taxa ajustada por idade
Bernardo de Irigoyen	12,1	12,6
Caraguatay	7,4	7,1
Colonia Delicia	28,6	26,7
Colonia Victoria	3,1	3,2
Colonia Wanda	15,0	16,6
Comandante Andresito	6,2	6,9
Eldorado	25,8	24,3
El Soberbio	11,3	11,8
Montecarlo	21,2	21,0
9 de Julio	6,5	5,0
Puerto Esperanza	24,3	25,1
Puerto Iguazu	58,0	57,6
Puerto Libertad	11,2	10,3
Puerto Piray	25,0	24,0
Santiago de Liniers	12,8	13,3
San Antonio	4,6	5,4
San Pedro	9,4	9,4
San Vicente	7,6	7,6

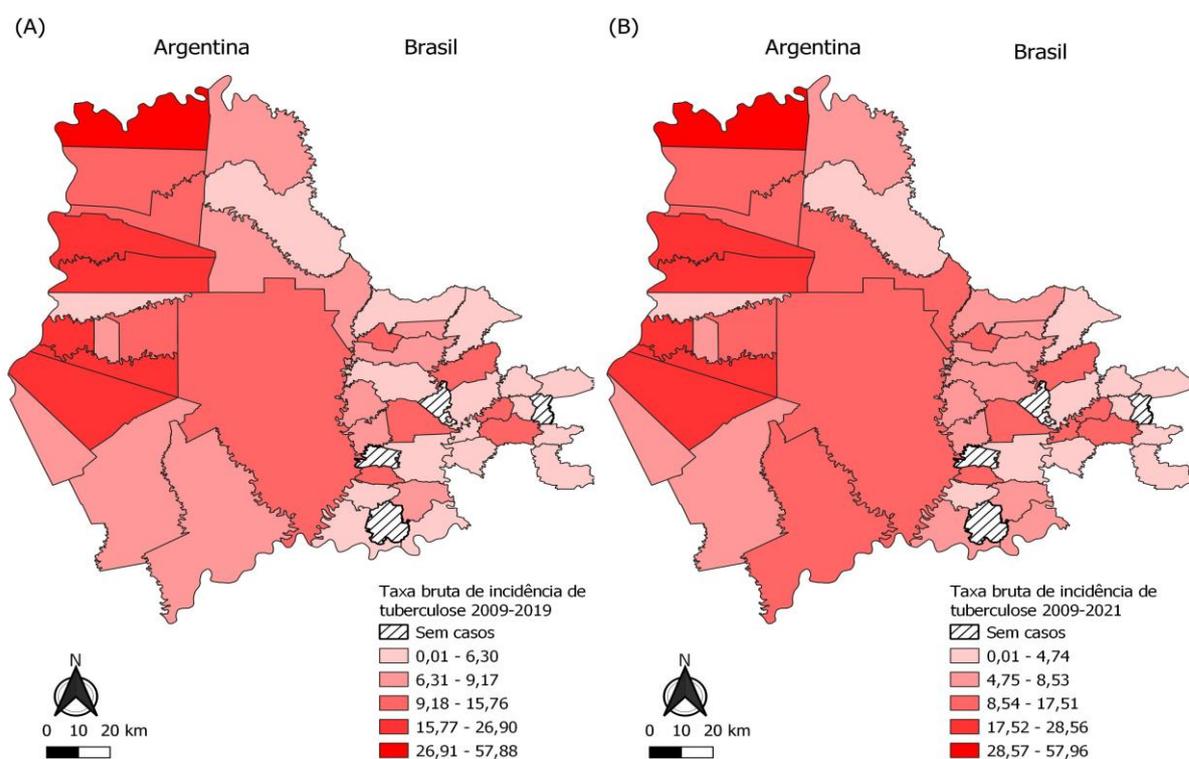
Fonte: Autores (2023).

5.3 ANÁLISE ESPACIAL DAS TAXAS DE INCIDÊNCIA DE TUBERCULOSE

Em nosso estudo analisamos a distribuição espacial das taxas brutas e ajustadas por idade da incidência de tuberculose no conjunto de municípios dos dois países, no período pré-pandêmico (2009 a 2019) e no período completo (2009 a 2021). Podemos observar algumas diferenças na distribuição entre as taxas sendo que, nas taxas ajustadas, alguns municípios tiveram incidências mais semelhantes aos seus vizinhos em ambos os períodos. Com relação ao padrão de distribuição espacial o período pré-pandêmico e o período completo não apresentam

um padrão típico, revelando um padrão de distribuição espacial bastante heterogêneo da doença tendo municípios com taxas de incidência acima de 50 casos por 100 mil habitantes na área Norte da região de estudo, municípios da área Leste apresentando valores abaixo de 5 casos por 100 mil habitantes e municípios da área Sul e Centro-leste com incidências intermediárias não ultrapassando 17 casos por 100 mil habitantes (Figuras 4 e 5).

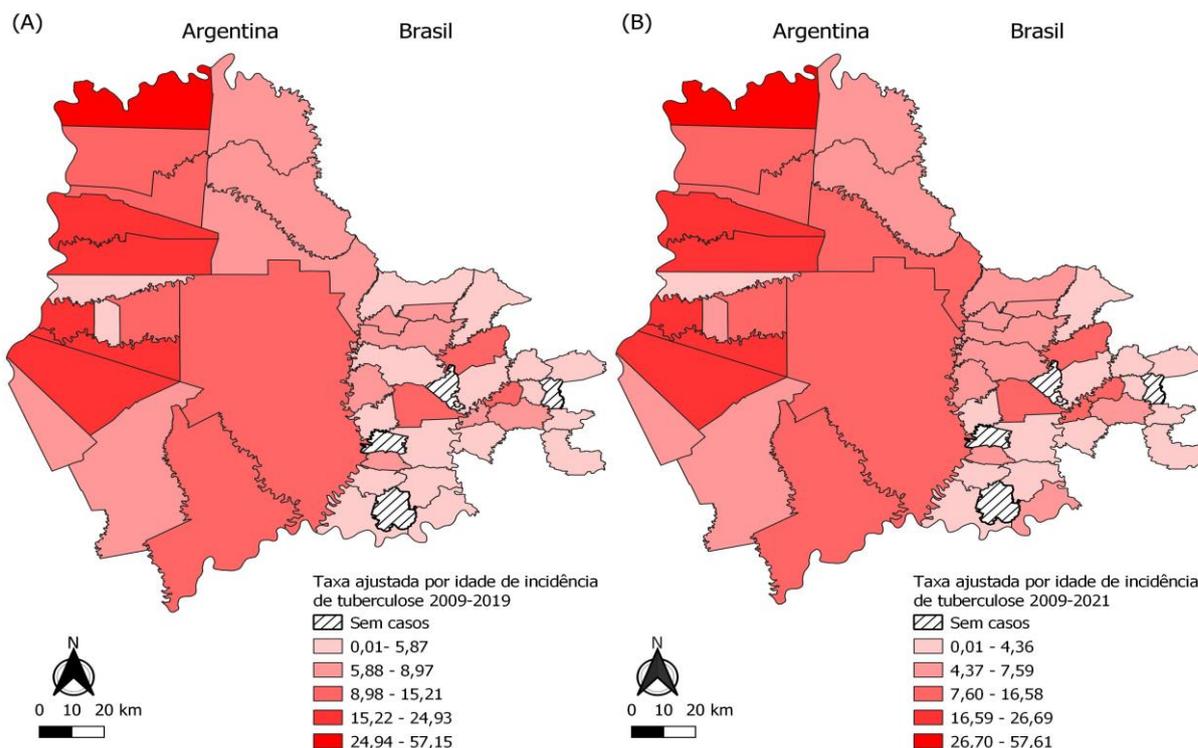
Figura 4 - Taxa bruta de incidência de tuberculose por 100 mil habitantes dos municípios pertencentes a região de fronteira internacional entre o estado de Santa Catarina, Brasil e a província de Misiones, Argentina no período de 2009 a 2019 e 2009 a 2021



Fonte: Autores (2023).

Nota: (A) Período de 2009 a 2019; (B) Período de 2009 a 2021.

Figura 5 - Taxa ajustada por idade de incidência de tuberculose por 100 mil habitantes dos municípios pertencentes a região de fronteira internacional entre o estado de Santa Catarina, Brasil e a província de Misiones, Argentina no período de 2009 a 2019 e 2009 a 2021



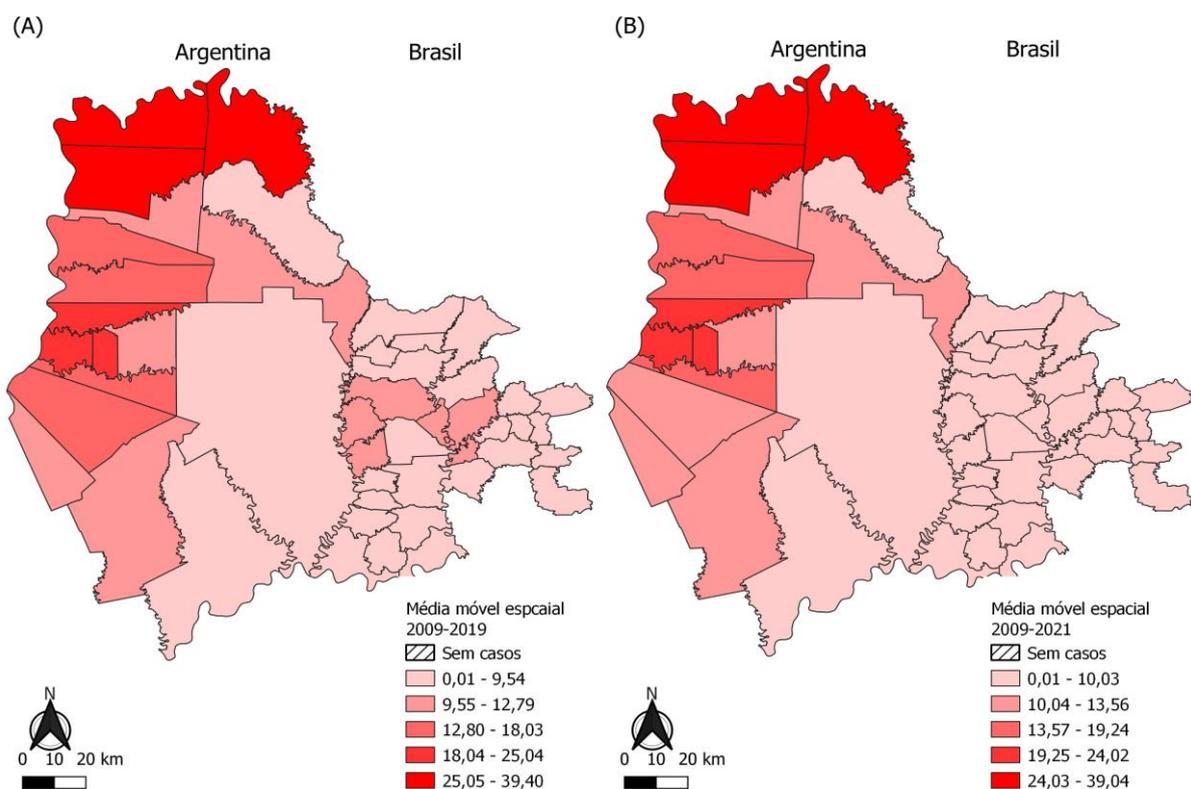
Fonte: Autores (2023).

Nota: (A) Período de 2009 a 2019; (B) Período de 2009 a 2021.

Diante das grandes variações nas taxas brutas e padronizadas apresentadas pelos municípios da região de estudo realizou-se a suavização das taxas brutas, por meio da média móvel espacial (taxa espacial) e da taxa bayesiana empírica global para tentar identificar um padrão de distribuição espacial nos mapas.

O mapa com a média móvel espacial da incidência de tuberculose no período completo de estudo revela que o padrão de distribuição espacial da doença é heterogêneo com municípios apresentando elevadas taxas de incidência de tuberculose na área Norte e municípios com menores taxas de incidência na área Leste, além disso menor heterogeneidade quando comparado com os mapas das taxas brutas e ajustadas por idade. No período pré-pandêmico o padrão de distribuição espacial observado também é heterogêneo e semelhante ao período completo de estudo (Figura 06).

Figura 6 - Média móvel espacial da incidência de tuberculose dos municípios pertencentes a região de fronteira internacional entre o estado de Santa Catarina, Brasil e a província de Misiones, Argentina no período de 2009 a 2019 e 2009 a 2021

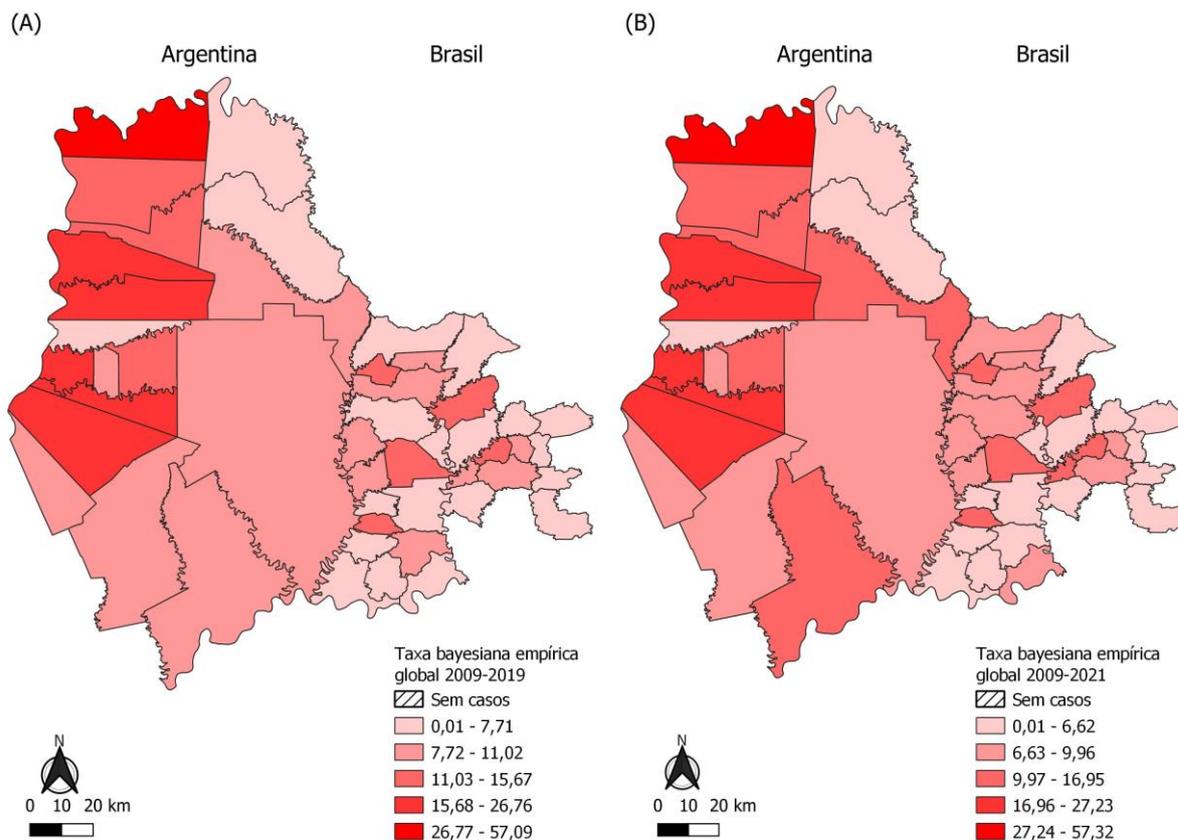


Fonte: Autores (2023).

Nota: (A) Período de 2009 a 2019; (B) Período de 2009 a 2021.

A distribuição espacial das taxas suavizadas bayesianas empíricas de incidência de tuberculose nos municípios dos dois países apresenta um padrão heterogêneo da doença semelhante ao encontrado nos mapas das taxas brutas e ajustadas por idade e diferente da média móvel espacial onde identificamos de forma mais clara o padrão de distribuição espacial da doença na região. Na análise do período completo do estudo identificamos municípios com elevadas taxas nas áreas Norte (Puerto Iguazu/MS), Noroeste (Puerto Esperanza/MS e Colonia Delícia/MS) e Sudoeste (Eldorado/MS, Puerto Piray/MS e Montecarlo/MS) da região de estudo e municípios com menores taxas de incidência da doença na área Leste. Já no período pré-pandêmico o padrão de distribuição espacial é semelhante porém mais homogêneo nas áreas Sul e Central da região de estudo (Figura 07).

Figura 7 - Taxa bayesiana empírica global da incidência de tuberculose dos municípios pertencentes a região de fronteira internacional entre o estado de Santa Catarina, Brasil e a província de Misiones, Argentina no período de 2009 a 2019 e 2009 a 2021



Fonte: Autores (2023).

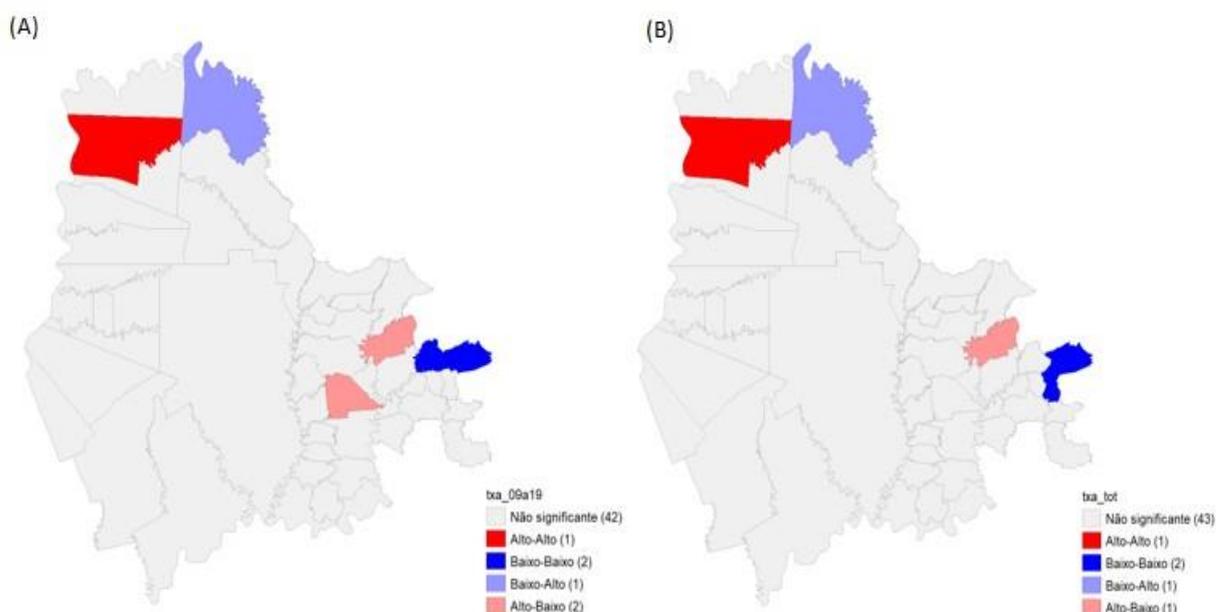
Nota: (A) Período de 2009 a 2019; (B) Período de 2009 a 2021.

A medida de autocorrelação espacial Índice de Moran das taxas ajustadas por idade de incidência de tuberculose revelou a existência de autocorrelação espacial positiva da doença na região de estudo, no período pré-pandêmico (2009 a 2019) (Índice de Moran: 0,177 / p valor = 0,02) e no período completo (2009 a 2021) (Índice de Moran: 0,178 / p valor = 0,02). O Índice de Moran também foi calculado para cada ano, sendo encontrado autocorrelação espacial positiva nos anos de 2013 (Índice de Moran: 0,279 / p valor = 0,01), 2017 (Índice de Moran: 0,184 / p valor = 0,04) e 2020 (Índice de Moran: 0,172 / p valor = 0,04).

O LISA, medida de autocorrelação local, indicou a existência de relação estatisticamente significativa dos municípios com seus vizinhos no período completo de estudo (5 municípios) sendo o tipo de relacionamento: *Clusters* espaciais: um município (Puerto Libertad/MS) com altas taxas de incidência e vizinhos também com altas taxas (Alto-Alto), dois municípios (Bom Jesus do Oeste/SC e Romelândia/SC) com baixas taxas e vizinhos com baixas taxas (Baixo-Baixo), e *Outliers* espaciais: um município (Comandante Andresito/MS)

com baixas taxas de incidência e vizinhos com altas taxas (Baixo-Alto) e um município (Anchieta/SC) com altas taxas de incidência e vizinhos com baixas taxas (Alto-Baixo). As demais localizações não foram estatisticamente significantes. No período pré-pandêmico observa-se relacionamento semelhante ao encontrado no período completo, com a inclusão de mais um município Alto-Baixo (São Miguel do Oeste/SC) e a alteração de um município Baixo-Baixo (Santa Terezinha do Progresso/SC no lugar de Bom Jesus do Oeste/SC) (Figura 8).

Figura 8 - Localização dos *Clusters* espaciais pelo *Local Indicators of Spatial Association* (LISA) na região de fronteira internacional entre o estado de Santa Catarina, Brasil e a província de Misiones, Argentina no período de 2009 a 2019 e 2009 a 2021



Fonte: Autores (2023).

Nota: (A) Período de 2009 a 2019; (B) Período de 2009 a 2021.

5.4 EVOLUÇÃO TEMPORAL DAS TAXAS DE INCIDÊNCIA DE TUBERCULOSE

O modelo de regressão *Joinpoint* das taxas ajustadas por idade de incidência de tuberculose dos municípios da região de estudo no período de 2009 a 2021 revelou três comportamentos temporais semelhantes para cada grupo de municípios (Gráficos 1, 2 e 3). Para Santa Catarina, Brasil (SC/BR) o primeiro segmento foi de tendência crescente entre 2009 a 2016 (APC: 9,3; IC95%: -36,8 a 107,8) e para Misiones, Argentina (MS/AR) observamos a mesma tendência de crescimento no primeiro segmento entre 2009 a 2012 porém a magnitude

foi diferente (APC: 14,7; IC95%: -5,3 a 55,2). Ao analisar o período total a AAPC revelou uma tendência de crescimento nas taxas de incidência de tuberculose para toda a região de estudo com maior crescimento na região Argentina. Entretanto, os valores encontrados das APC e AAPC não foram estatisticamente significativos (Tabela 4).

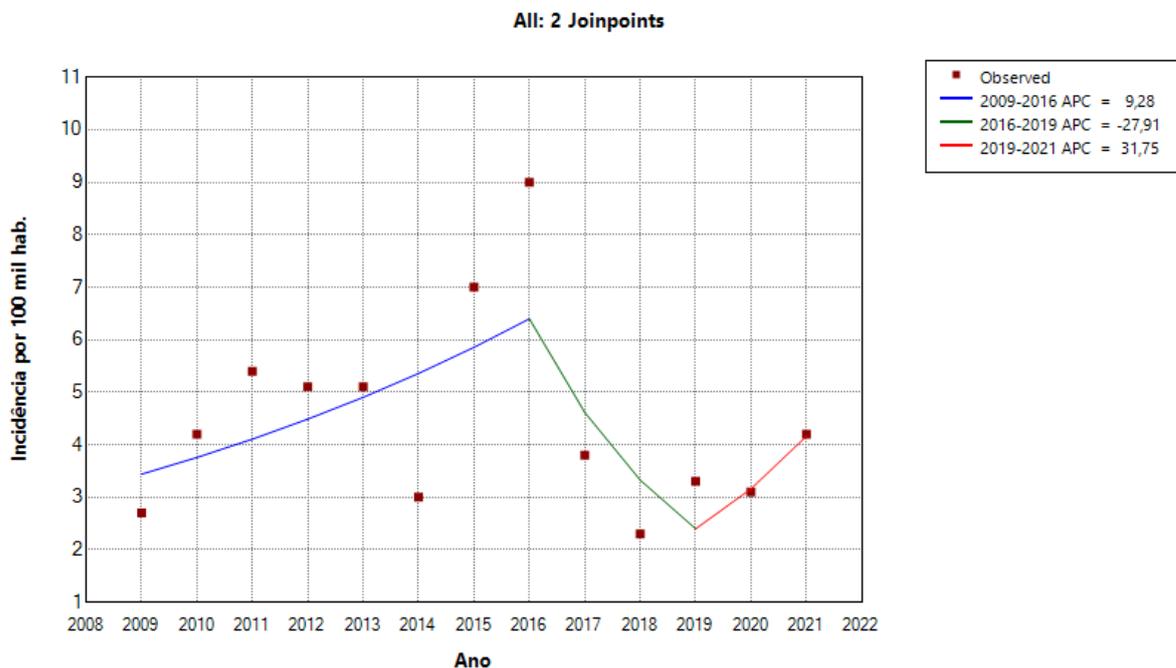
Tabela 4 - Variação percentual anual e variação percentual anual média das taxas ajustadas por idade de incidência de tuberculose dos municípios pertencentes a região de fronteira internacional entre o estado de Santa Catarina, Brasil e a província de Misiones, Argentina no período de 2009 a 2021

Local	Período	APC	IC 95%		AAPC	IC 95%	
SC/BR	2009-2016	9,3	-36,8	107,8			
	2016-2019	-27,9	-49,1	60,1			
	2019-2021	31,8	-31,5	130,6			
	2009-2021	---	---	---	1,6	-9,4	11,6
MS/AR	2009-2012	14,7	-5,3	55,2	---	---	---
	2012-2015	-8,3	-20,1	15,3	---	---	---
	2015-2021	5,6	-17,0	32,8	---	---	---
	2009-2021	---	---	---	4,1	-0,9	9,1
Região completa de estudo (SC/BR e MS/AR)	2009-2011	27,0	-5,7	84,3	---	---	---
	2011-2018	-2,6	-22,9	14,2	---	---	---
	2018-2021	6,0	-22,6	40,1	---	---	---
	2009-2021	---	---	---	4,0	-1,7	10,0

Fonte: Dados da pesquisa.

APC=Annual Percent Change; AAPC=Average Annual Percent Change; IC=Intervalo de Confiança (95%).

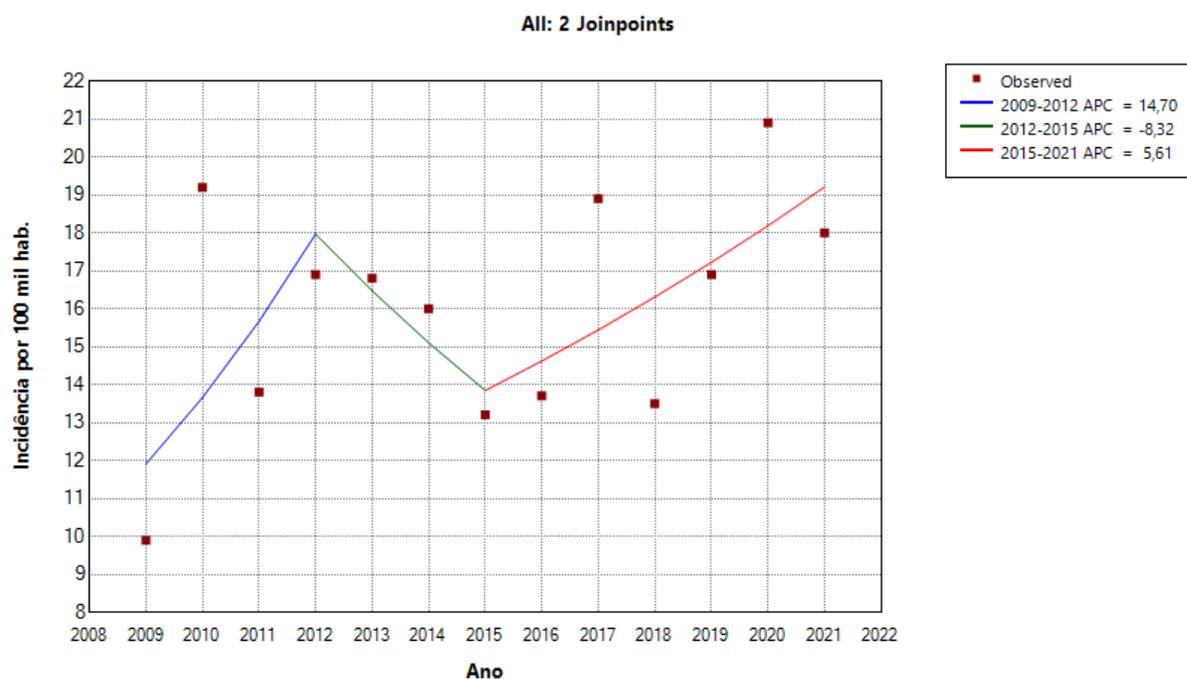
Figura 9 - Valores observados e estimados pelo modelo de regressão *Joinpoint* das taxas ajustadas por idade de incidência de tuberculose nos municípios brasileiros, 2009 a 2021



* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.
 -- Test Statistic and P-Value not available for the Empirical Quantile method.
 Final Selected Model: 0 Joinpoints.

Fonte: Autores (2023).

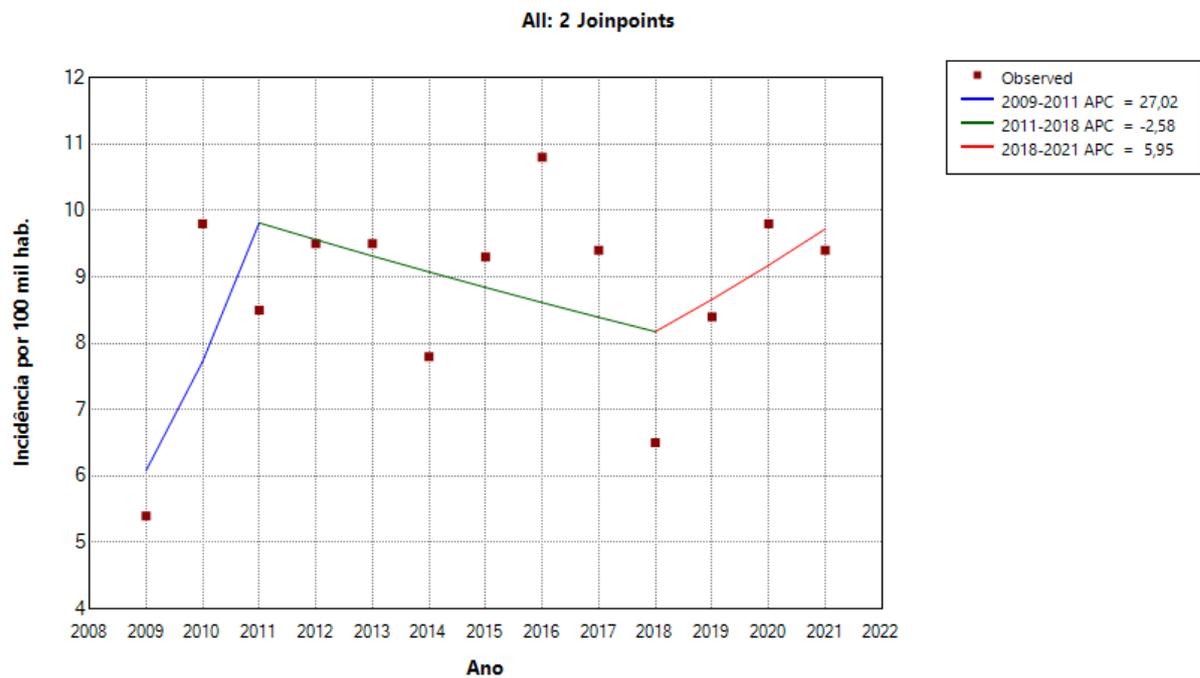
Figura 10 - Valores observados e estimados pelo modelo de regressão *Joinpoint* das taxas ajustadas por idade de incidência de tuberculose nos municípios argentinos, 2009 a 2021



* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.
 -- Test Statistic and P-Value not available for the Empirical Quantile method.
 Final Selected Model: 0 Joinpoints.

Fonte: Autores (2023).

Figura 11 - Valores observados e estimados pelo modelo de regressão *Joinpoint* das taxas ajustadas por idade de incidência de tuberculose na região completa de estudo, 2009 a 2021



* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.

-- Test Statistic and P-Value not available for the Empirical Quantile method.

Final Selected Model: 0 Joinpoints.

Fonte: Autores 2023.

6 DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo revelaram um padrão de distribuição espacial heterogêneo das taxas de incidência de tuberculose, autocorrelação espacial positiva, presença de *Clusters* espaciais e tendência de crescimento de casos nos municípios pertencentes a região de fronteira internacional entre o estado de Santa Catarina e a província de Misiones, Argentina no período de 2009 a 2021.

Além disso, na análise demográfica dos casos novos de tuberculose notificados na região, podemos observar que a faixa etária adulta e o sexo masculino são os mais acometidos pela doença. Esses resultados corroboram com os encontrados em estudos e levantamentos epidemiológicos em geral onde a população economicamente ativa, na faixa etária adulta e do sexo masculino são os mais afetados pela tuberculose (Cunha *et al.*, 2022; Freitas *et al.*, 2016; Fontes *et al.*, 2019; Oliveira *et al.*, 2020). Segundo dados dos boletins epidemiológicos da tuberculose dos dois países, no Brasil dos 59.735 casos novos de TB pulmonar notificados em 2021, 70,1% ocorreram em pessoas do sexo masculino na faixa etária de 20 a 34 anos seguidos do grupo de 50 a 64 anos (Brasil, 2022a) e na Argentina, no ano de 2020, 56,7% dos casos notificados foram em homens, sendo 61,8% dos casos distribuídos nas faixas etárias de 15 a 44 anos (Argentina, 2022). Com relação ao sexo masculino apresentar maior percentual entre os casos notificados, que corresponde à maior taxa de incidência de tuberculose, o estilo de vida adotado por uma parcela significativa dos adultos jovens, maior propensão dos homens ao tabagismo, etilismo, HIV, migração, dentre outros, a maior exposição às aglomerações e a hipótese de que os homens possuem resistência em buscar os serviços de saúde favorecem a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Pinto *et al.*, 2015; Botton *et al.*, 2017).

A identificação de padrões espaciais e temporais fornece informações de como ocorre a distribuição da doença no espaço e sua variação no tempo, identificando dentre outros, as áreas e os períodos de maior e menor incidência. Além disso, o mapeamento de doenças é uma ferramenta essencial nos estudos de saúde pública e busca identificar o padrão de distribuição espacial, bem como explicações acerca de possíveis fatores de risco ou exposição (Richardus *et al.*, 2016).

Em nosso estudo as análises da distribuição espacial das taxas de incidência de tuberculose no conjunto de municípios dos dois países revelou um padrão de distribuição espacial heterogêneo da doença, ou seja não uniforme, com a identificação de municípios de maior incidência na região de estudo, nas áreas Norte, Noroeste e Sudoeste, localizadas na parte

Argentina, e municípios de menor incidência na área Leste, localizadas na parte brasileira.

A distribuição espacial heterogênea da tuberculose encontrada está em conformidade com outras pesquisas nacionais (Braga *et al.*, 2011; Barbosa; Cosme, 2013; Sousa *et al.*, 2022) e internacionais que também identificaram esse padrão de distribuição para os casos da doença (Couceiro *et al.*, 2011; Shaweno *et al.*, 2018; Apolinário *et al.*, 2017; Ruíz-Roa *et al.*, 2022). É possível destacar ainda que as áreas que apresentaram altas taxas de incidência de TB estavam situadas em locais onde os municípios são mais populosos, característica esperada, uma vez que o adoecimento está associado aos processos próprios da urbanização (Souza *et al.*, 2020).

O cálculo do Índice de Moran revelou a existência de autocorrelação espacial positiva da incidência de TB na região, onde as áreas próximas apresentam taxas mais similares (altas ou baixas), podendo indicar a presença de fatores de risco análogos nestas áreas (ambiental, social, etc) que justifique a similaridade.

No mapeamento de *Clusters* espaciais pelo LISA foi possível constatar a dependência espacial e identificar os municípios que mais influenciam, indicando os locais prioritários de controle da doença. Os municípios identificados como *Cluster* espaciais do tipo Alto-Alto localizaram-se na parte Argentina indicando maior transmissão do *Mycobacterium tuberculosis* e maior risco para a população. Os *Cluster* espaciais do tipo Baixo-Baixo localizaram-se na parte brasileira onde foram registradas as menores taxas de incidência da doença, o que chama atenção, dentre outros, para a subnotificação de casos. Os municípios identificados como *Outliers* espaciais merecem cuidado, devido as altas taxas dos seus municípios vizinhos, correm o risco de se tornarem altos. O controle da TB nessas áreas constitui-se em um desafio aos gestores e profissionais da saúde, sendo a identificação desses locais pelo presente estudo importante para auxiliar no direcionamento de intervenções específicas em cada área visando ações de controle da doença.

É importante ressaltar que na área Norte da região de estudo, situada em região de tríplice fronteira internacional (Brasil, Paraguai e Argentina), o município de Puerto Iguazu/MS foi o que apresentou mais elevada incidência de TB no período (57,6 casos por 100 mil habitantes), superior à média nacional do país (22,6 casos por 100 mil habitantes) e da província de Misiones/AR (19 casos por 100 mil habitantes) no ano de 2020 (Argentina, 2022). A pesquisa de Braga *et al.* (2011) que estudou a doença na tríplice fronteira identificou tendência de aumento na transmissão da tuberculose nesta região e no município de Puerto Iguazu/MS já no período de 2001 a 2007. Realmente, as áreas de valores mais elevados de incidência da tuberculose foram detectadas na região onde os municípios também fazem fronteira com o Paraguai, região já conhecida como de elevada incidência para a doença (Braga *et al.*, 2011),

demonstrando a influência dessa região na manutenção da transmissão do *Mycobacterium tuberculosis*.

A elevada incidência de tuberculose na parte do país argentino que caracteriza alta transmissão da doença pode ser devido à alta densidade demográfica, as desigualdades sociais encontradas nos grandes centros urbanos (Lima *et al.*, 2017) e, a área Norte, devido a esta pertencer a uma região de tríplice fronteira (Brasil, Paraguai e Argentina). Este padrão de adoecimento corrobora com estudo realizado em um estado do Nordeste brasileiro que também apontou altas taxas de incidência de TB em grandes cidades e suas regiões metropolitanas (Mendes *et al.*, 2021). Destaca-se que as regiões de fronteiras internacionais apresentam maior incidência de TB do que outros recortes espaciais (Silva-Sobrinho *et al.*, 2013) tendo dentre os principais fatores associados a transmissão de doenças: a elevada mobilidade populacional, movimentos migratórios, as atividades de alto impacto ambiental, a falta ou dificuldade de acesso aos serviços de saúde e as condições de vida dos grupos populacionais (Peiter, 2006; Vasconcellos; Chatkin, 2008; Braga *et al.*, 2011). A situação habitual de maior fluxo de pessoas interfronteiras observado principalmente nas cidades gêmeas, que ficam uma ao lado da outra, porém em países diferentes e separadas por uma fronteira seca, também pode agravar a situação das doenças transmissíveis (Peiter, 2006; Souza *et al.*, 2019).

Entretanto, em nosso estudo, as cidades gêmeas de Dionísio Cerqueira/SC e Bernardo de Irigoyen/MS não apresentaram taxas de incidência de tuberculose elevadas ficando abaixo das respectivas médias, estadual e provincial, dos dois países no ano de 2020 (Santa Catarina/BR, 21,7 casos por 100 mil habitantes e Misiones/AR, 19 casos por 100 mil habitantes) (Santa Catarina, 2022; Argentina, 2022). Além disso, as incidências foram bem discrepantes entre os municípios, sendo 5,5 e 12,6 por 100 mil habitantes, respectivamente, o que representa mais que o dobro de casos no município argentino. Esse dado merece maior investigação para verificar a situação da doença nesses municípios e os fatores relacionados as diferenças evidenciadas neste estudo. Contudo, segundo o estudo de Aikes & Rizzoto *et al.* (2019) sobre o acesso do transfronteiriço aos serviços de saúde em cidades gêmeas do Paraná, as populações transfronteiriças vivenciam, dentre outros, problemas relacionados ao acesso à rede de atenção à saúde que é instável e dependente muitas vezes de decisões subjetivas dos profissionais de saúde que estão na ponta do sistema em ambos os lados, devido à falta de políticas públicas que garantam o atendimento nos dois países. Isso pode acarretar dificuldades no diagnóstico e notificação de doenças.

Em contrapartida na área Leste da região de estudo, onde estão localizados os municípios brasileiros, foram registradas as menores taxas de incidência da doença e

identificado alguns municípios sem notificação de casos durante o período total de estudo, o que chama atenção para a qualidade dos serviços de saúde da região com relação ao agravo tuberculose. Tem-se como hipótese de que esse problema pode estar associado a capacidade de diagnóstico da tuberculose na região, ou seja, atuação da Atenção Primária à Saúde (APS) e da vigilância bem como devido à falta de oferecimento de diagnóstico laboratorial (Souza *et al.*, 2019; Souza *et al.*, 2020; Argentina, 2013; Brasil, 2011).

Entretanto, segundo o estudo de Souza *et al.* (2020) no Brasil existe uma concentração de maiores incidências de doenças infecciosas e parasitárias, incluindo a TB, nas regiões Norte, Centro-Oeste e sub-região meio-norte do Nordeste, diminuindo no Sul, onde está o estado de Santa Catarina, e ao litoral Leste, sendo essa diminuição das incidências nessa região associada, dentre outras razões, as melhores condições de vida da população. O IDHM (Índice de Desenvolvimento Humano Municipal) dos municípios brasileiros participantes do estudo varia de médio a muito alto, compatível com boas condições de vida da população (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas, 2010).

Essas diferenças destoantes na incidência de tuberculose entre os municípios brasileiros e argentinos indicam ainda uma alteração de comportamento do agravo na população dos dois países podendo ser atribuída a alguns fatores como: influência e condições de vida da população, qualidade da vigilância, qualidade do diagnóstico e tratamento, desempenho dos programas de controle da tuberculose dos dois países, falhas no acompanhamento e na busca ativa de casos, o que sugere baixa detecção, dentre outros, pois influenciam do controle da tuberculose (Souza *et al.*, 2020; Argentina, 2013; Brasil, 2011). Pode-se suspeitar também da existência de subnotificação de casos nessas áreas de menor incidência uma vez que estão localizadas próximas aquelas áreas de elevada transmissão da doença e onde o fluxo de pessoas entre os dois países é elevado, pois é reconhecido que na dinâmica da transmissão da TB as interações populacionais são de alta importância e decisivas na contaminação pelo bacilo da tuberculose (Souza *et al.*, 2019).

Segundo dados da OMS, aproximadamente de 3,6 milhões de casos de tuberculose no mundo não são notificados pelos sistemas de vigilância do agravo (Organização Mundial da Saúde, 2018). A subnotificação de casos de doenças em uma região pode ocorrer devido a problemas em três diferentes fases da linha de cuidado do caso: acesso ao sistema de saúde, diagnóstico e notificação no sistema de informação (Gibbons *et al.*, 2014). Isso dificulta a vigilância epidemiológica da tuberculose, bem como o direcionamento de recursos e o planejamento de ações para o seu controle (Pinheiro *et al.*, 2012).

Em 2017, no Brasil, estimou-se que a proporção de casos notificados no país era de

87% (Organização Mundial da Saúde, 2018). O estudo de Silva *et al.* (2020) evidenciou subnotificação de casos de tuberculose nas microrregiões do Brasil com desempenho ruim em indicadores básicos da qualidade do sistema de vigilância propostos por Silva *et al.* (2017) (número de contatos examinados, data de início do tratamento, situação de encerramento, baciloscopia de controle). A demasiada rotatividade dos profissionais de saúde e o retardo no atendimento dos serviços de saúde são alguns dos desafios para a melhoria da notificação de casos no país (Reis *et al.*, 2012). Além disso, a tuberculose permanece negligenciada por parte da população e dos profissionais de saúde da atenção primária, sendo essa desinformação sobre a tuberculose também associada à subnotificação de casos (Ramdohr Sobrinho *et al.*, 2013; Silva *et al.*, 2020). Na Argentina não foram encontrados estudos específicos de subnotificação de casos de tuberculose não sendo possível afirmar essas razões para os dados do lado argentino.

Esses dados demonstram como a tuberculose se constitui em um problema desafiador para a saúde pública, o que dificulta o alcance da meta da Estratégia pelo Fim da TB da Organização Mundial de Saúde, de redução da incidência da doença para menor de 10 casos por 100 mil habitantes até o ano de 2035 (Brasil, 2017a).

Com relação a análise dos diferentes períodos de estudo, pré-pandêmico (2009 a 2019) e período completo (2009 a 2021), não foi possível visualizar grandes variações no comportamento da incidência da doença na região de estudo. A região de fronteira internacional entre o estado de Santa Catarina, Brasil e a província de Misiones, Argentina não seguiu a tendência registrada em vários locais pelo mundo que, de uma maneira geral, relataram uma diminuição no registro de casos de tuberculose durante a pandemia da COVID-19, sendo possíveis causas a subnotificação e a dificuldade de acesso aos serviços de saúde (Organização Pan-Americana da Saúde, 2021a; Organização Pan-Americana da Saúde, 2021b; Organização Mundial da Saúde, 2021). Realmente, na Argentina a taxa de notificação de TB por 100 mil habitantes no período 2014-2019 aumentou, com variação anual média de 3,7% (22,5 para 25,9) e no período de 2019-2020 a taxa diminuiu -12,8%, sendo também atribuída, dentre outros, à pandemia da COVID-19 (Argentina, 2022). No Brasil, o estudo de Borges *et al.* (2023) sobre as notificações de tuberculose no período pré-pandêmico e pandêmico da COVID-19 no estado do Paraná encontraram uma queda significativa de casos de TB no período pandêmico, diferindo do encontrado em nosso estudo que observou tendência de crescimento neste período. A hipótese para esse achado pode ser devido as taxas de incidência da doença na região de estudo estarem em tendência crescente mesmo antes do início da pandemia da COVID-19, conforme observado na análise temporal.

A análise temporal pela regressão *Joinpoint* indicou uma tendência de crescimento na

incidência da doença na região completa de estudo e nos dois países, porém de amplitudes diferentes e não estatisticamente significativas. Essa tendência crescente acompanha os dados do Ministério da Saúde, que relata um incremento no Brasil a partir de 2015 onde a incidência de tuberculose era de 34,3 casos por 100 mil habitantes, aumentando para 36,9 casos por 100 mil habitantes em 2018, com estabilização em 2019 (37,1 casos por 100 mil habitantes) (Brasil, 2021). Alguns estados brasileiros também observaram crescimento nos casos de TB, um estudo conduzido no estado do Paraná revelou aumento linear do número de casos de TB no período de 2011 a 2019 (Borges *et al.*, 2023), o estado de Minas Gerais, em estudo sobre a tendência de casos de tuberculose (2001 a 2019) encontrou resultado semelhante para os anos de 2018 e 2019 (Fernandes *et al.*, 2021), ocorrendo o mesmo no estado de Pernambuco (Leão *et al.*, 2021). Na Argentina a taxa de notificação de casos novos de tuberculose por 100 mil habitantes aumentou de 22,8 em 2015 para 25,5 em 2021 (Argentina, 2022). Entretanto, essa tendência é heterogênea nos estados e províncias dos dois países, apresentando variações anuais crescentes e decrescentes, conforme descrito na revisão de literatura.

Esses incrementos na incidência da tuberculose observados a partir de 2015 indicam que a doença ainda é um grave problema de saúde pública, sendo que, o aumento do contágio pelo *Mycobacterium tuberculosis* pode estar relacionado com questões sociais, problemas no diagnóstico, abandono do tratamento, coinfeção TB-HIV (Leão *et al.*, 2021) e a problemática da TB drogarresistente. Também a incorporação de novas tecnologias diagnósticas mais sensíveis no SUS, com melhor precisão e aumento no número de teste rápido e de cultura realizados podem contribuir para o aumento da incidência da doença (Brasil, 2021; Souza *et al.*, 2022).

A Argentina também alcançou avanços no diagnóstico da TB com introdução de novas tecnologias e em 2020 elaborou um plano para fortalecer a Rede Nacional de Laboratório de Tuberculose (RNLT) que incluía a compra de equipamentos de TRM (GeneXpert®) e treinamentos para os profissionais de saúde no programa de notificação de casos de tuberculose SNVS 2.0 (Argentina, 2022).

Nosso estudo apresentou limitações no que concerne ao banco de dados do país argentino, impossibilidade de incorporação de variáveis como a coinfeção TB-HIV, tuberculose drogarresistente, desfecho dos casos, IDH, e além disso, as diferenças entre as divisões dos municípios dos dois países, as características inerentes de cada vigilância, acesso a literatura científica desta região de fronteira internacional e a subnotificação de casos. Entretanto, por meio das técnicas utilizadas como a padronização e suavização das taxas médias de incidência de tuberculose para identificar o padrão de distribuição espacial, o cálculo do

Índice de Moran global e local para detectar a autocorrelação espacial e os *Clusters* espaciais foi possível contornar algumas dessas limitações e identificar as áreas de risco para transmissão da tuberculose na região estudada.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo analisamos os municípios de fronteira internacional entre o estado de Santa Catarina, Brasil e a província de Misiones, Argentina como uma área única sendo possível detectar que o padrão de distribuição espacial das taxas médias de incidência de tuberculose nesta região é heterogêneo e identificar as áreas de maior risco de transmissão que são prioritárias para as ações de controle da doença, demonstrando a importância desses estudos principalmente em regiões fronteiriças que sofrem influência de todos os países que tem fronteira comum.

Nestas áreas recomenda-se serem elencados os fatores associados às elevadas taxas de incidência da doença, como as características sócio-demográficas e socioeconômicas dos casos que ocorrem e os aspectos relacionados com o acesso da população aos meios de prevenção e controle, bem como os recursos de saúde para a detecção dos casos.

Além disso, identificou-se as áreas de menor incidência onde propõem-se investigar mais detalhadamente a situação da transmissão do bacilo da tuberculose e a atuação da vigilância a fim de auxiliar no diagnóstico e interrupção da cadeia de transmissão.

Este estudo contribui para ampliar o conhecimento sobre o comportamento espacial e temporal da incidência de tuberculose na região de fronteira dos dois países, onde o fluxo de pessoas entre eles é intenso, e onde as ações de controle deveriam ser planejadas levando em consideração este contexto, entretanto os dados encontrados sobre a incidência de tuberculose na região de fronteira internacional entre o estado de Santa Catarina e a província de Misiones não permitem concluir que existe um sobre risco de adoecimento por TB nessa região de fronteira, porém indicam uma maior influência na transmissão da TB na região da tríplice fronteira internacional (Brasil, Paraguai e Argentina).

Concluindo, devido a esta região de fronteira apresentar autocorrelação espacial positiva, presença de *Clusters* espaciais e tendência de crescimento de casos tuberculose, considera-se necessário, para o controle da TB, ações de todos os países que tem fronteira comum, como o aprimoramento das políticas públicas e dos indicadores da tuberculose, o firmamento de acordos bilaterais para financiamento e oferta de assistência em saúde, gestão compartilhada de sistemas de dados e programas de saúde pública, bem como serviços de vigilância em saúde integrados para assim alcançar efetivas medidas de promoção da saúde, mitigação e controle da propagação da tuberculose com uma abordagem específica e direcionada a situação da doença descrita neste estudo para cada localidade.

REFERÊNCIAS

- AIKES, S.; RIZZOTTO, M.L.F. Acesso do Transfronteiriço aos Serviços de Saúde em Cidades Gêmeas do Paraná. **Cienc Cuid Saude**, 2019.
- ALMEIDA, M.G.; BARBOSA, D.R.M; ALMEIDA, D.F.S. Epidemiologia e distribuição espacial da tuberculose multirresistente (TBMR) no Brasil notificada através do SINAN, 2008-2012. **Rev. Epidemiol. Control. Infec.** 2013.
- ÁLVAREZ-HERNÁNDEZ, G. *et al.* An analysis of spatial and socio-economic determinants of tuberculosis in Hermosillo, Mexico, 2000–2006. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 14, n. 6, p. 708-713, 2010.
- ANSELIN, L. "**Local indicators of spatial association - LISA**". *Geographical Analysis*, 27:91-114, 1995.
- APOLINÁRIO, D. *et al.* **Tuberculosis inequalities and socio-economic deprivation in Portugal**. *Int J Tuberc Lung Dis.*, 2017.
- ARGENTINA. **Programa Nacional de Control de la Tuberculosis**: Normas Técnicas. Ministerio de Salud de la República Argentina. Santa Fe: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Dr. Emilio Coni, 4ed. 2013. Disponível em: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/normas-tecnicas-del-programa-nacional-de-control-de-la-tuberculosis>. Acesso em: 18 out. 2022.
- ARGENTINA. Ministerio de Salud. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis y Lepra. **Resolucion n° 583 del 6 de mayo de 2014**: Creación del Programa Nacional de Control de Tuberculosis y Lepra. 2014. Disponível em: <http://www.msal.gov.ar/index.php/programas-y-planes/398--programa-nacional-de-control-de-la-tuberculosis> . Acesso em: 18 out. 2022.
- ARGENTINA. Ministério da Saúde e Desenvolvimento Social da Argentina. **Instrucciones para la notificación de Tuberculosis a través del SNVS 2.0**. 2018. Disponível em: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/instrucciones-para-la-notificacion-de-tuberculosis-al-snvs20> Acesso em: 28 dez. 2022.
- ARGENTINA. Boletín N° 4 - Tuberculosis en la Argentina. **Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis**, Ministerio de Salud, Argentina, Marzo de 2021. Disponível em: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-sobre-tuberculosis-en-argentina-no-4>. Acesso em 18 out. 2022.
- ARGENTINA. **Boletín N° 5 Tuberculosis y Lepra en la Argentina** Coordinación de Tuberculosis y lepra Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis, Ministerio de Salud, Argentina, Marzo de 2022. Disponível em: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-ndeg-5-tuberculosis-y-lepra-en-la-argentina>. Acesso em 06 out. 2022.
- BAILEY, T.C.; GATRELL, A.C. **Interactive spatial data analysis**. Harlow: Longman Scientific & Technical. 1995.

BARBOSA, I.R.; COSME, C.L.F. Distribuição espacial dos casos novos de tuberculose pulmonar nos municípios da região norte do Brasil, no período de 2005 a 2010. **Revista Caminhos de Geografia**, 2013.

BONITA, R., BEAGLEHOLE, R., KJELLSTÖM, T. **Epidemiologia básica**. 2.ed. São Paulo, Santos, 2010.

BORGES, T. S. *et al.* Notificações de tuberculose no período pré-pandêmico e pandêmico da COVID-19 no estado do Paraná. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, Umuarama, v.27, n.4, p. 1825-1844, 2023.

BOTTON, A.; CÚNICO, S.S.; STREY, M.N. Diferenças de gênero aos serviços de saúde problematizações necessárias. *Rev. Mudanças – Psicologia da Saúde*. v.25, n. 1, jan-jun. 2017.

BRAGA, J. U.; HERRERO, M.B.; CUELLAR, C. M.; Transmissão da tuberculose na tríplice fronteira entre Brasil, Paraguai e Argentina. **Cad. Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v. 27, n. 7, p. 1271-80, Jul. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação Geral de Doenças Endêmicas. Área Técnica de Pneumologia Sanitária. **Programa Nacional de Controle da Tuberculose**. Relatório da tuberculose/CGDEN. 2002. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/ProgramaTB.pdf>. Acesso em 16 set. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde; World Health Organization; **International Union Against Tuberculosis And Lung Disease**. Gerência de Rede de Laboratórios de Tuberculose. 2. ed. atual. Brasília, DF: MS, 2004.

BRASIL. Cadernos de Atenção Básica. **Vigilância em Saúde: Dengue, Esquistossomose, Hanseníase, Malária, Tracoma e Tuberculose**. 2 ed. rev. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. **Recomendações para o manejo da coinfeção TB- HIV em serviços de atenção especializada a pessoas vivendo com HIV/AIDS**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. **Boletim Epidemiológico**: Indicadores prioritários para o monitoramento do plano nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública no Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Brasília, V.48, n. 8, 2017a.

BRASIL. **Brasil livre da tuberculose: Plano nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública**. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília, 2017b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo para vigilância do óbito com menção de tuberculose nas causas de morte**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017c.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos essenciais 2020**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Instrução Normativa referente ao Calendário Nacional de Vacinação 2019**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico: Tuberculose 2020**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020.

BRASIL. **Boletim Epidemiológico da Tuberculose**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Número Especial. Mar, 2021.

BRASIL. **Curso saúde das populações de fronteira**. UNSASUS. Disponível em: <https://www.unasus.gov.br/cursos/curso/46342>. Acesso em: 01 jan-28 fev 2021. 2021a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública**. Brasília: Ministério da Saúde, 2021b.

BRASIL. **Boletim Epidemiológico da Tuberculose**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Número Especial, Mar. 2022. 2022a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**. 5a edição revisada, 2022b.

BRASIL. Nota Informativa nº 007/2022-GADNT/DIVE/SUV/SES/SCAssunto: **Notificações Individuais do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) para Acompanhamento da Situação de Saúde da População**. Gerência de Análises Epidemiológicas e Doenças e Agravos Não Transmissíveis. 2022c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Manual de Recomendações para o Diagnóstico Laboratorial de Tuberculose e Micobactérias não Tuberculosas de Interesse em Saúde Pública no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022d.

CAMPOS, H.S. Etiopatogenia da Tuberculose e formas clínicas. **Revista Pulmão RJ**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, p. 29-35, 2006.

- CARVALHO, A.C.C. *et al.* Aspectos epidemiológicos, manifestações clínicas e prevenção da tuberculose pediátrica sob a perspectiva da Estratégia End TB. **J Bras Pneumol.** 44(2):134–44, 2018.
- CHEADE, M.D.E.F. *et al.* Characterization of tuberculosis among HIV/AIDS patients at a referral center in Mato Grosso do Sul. **RevSoc Bras Med Trop.**42(2):119-25, 2009.
- CORBETT, E.L., *et al.* The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. **Arch Intern Med.**163(9):1009-21, 2003.
- COSTA Y.H.M. *et al.* Tuberculose drogarresistente em Santa Catarina no período de 2010 a 2015: pacientes curados. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, 62 (2): 142-147, abr.-jun. 2018.
- COUCEIRO, L. *et al.* **Pulmonary tuberculosis and risk factors in Portugal: a spatial analysis.** Int J Tuberc Lung Dis., 2011.
- CUNHA, L.N.A. *et al.* **Perfil Epidemiológico da Tuberculose de Acordo com as Regiões do Brasil.** Braz. J. Infect Dis.; 26(S1):101736, 13p. 2022.
- DE CARVALHO, L.G. *et al.* **Co-infection with Mycobacterium tuberculosis and human immunodeficiency virus: an epidemiological analysis in the city of Taubaté, Brazil.** J Bras Pneumol.32(5):424-9. 2006.
- FERNANDES, F. A.; BÔAS, I. A. V.; FERNANDES, T. J. **Tendência do número de casos da tuberculose no estado de Minas Gerais.** J. Health Biol. Sci., v.9, n.1, p.1-6, 2021.
- FONTES, G.J.F. *et al.* **Perfil epidemiológico da Tuberculose no Brasil no período de 2012 a 2016.** Rev Bra Edu Saúde. v.9, n. 1, p 19-26, jan-mar. 2019.
- FRIEDEN, T.R.; SBARBARO, J.A. **Promoting adherence to treatment for tuberculosis: the importance of direct observation.** Bull World Health Organ. 85(5): 407-9, 2007.
- FREITAS, W.M.T.M. *et al.* **Perfil clínico-epidemiológico de pacientes portadores de Tuberculose atendidos em uma unidade municipal de Belém, Estado do Pará, Brasil.** Rev PanAmaz Saúde. v 7, n.2. p. 45-50. 2016.
- GASPAR, R.S. *et al.* **Análise temporal dos casos notificados de tuberculose e de coinfeção tuberculose-HIV na população brasileira no período entre 2002 e 2012.** J Bras. Pneumol.42(6):416-422, 2016.
- GIBBONS, C.L. *et al.* **Measuring underreporting and under-ascertainment in infectious disease datasets: a comparison of methods.** BMC Public Health. 2014.
- GIOVANELLA, L. *et al.* **Saúde nas fronteiras: acesso e demandas de estrangeiros e brasileiros não residentes ao SUS nas cidades de fronteira com países do MERCOSUL na perspectiva dos secretários municipais de saúde.** Cad Saúde Pública, 2007.
- GIROTI, S.K.O. *et al.* **Perfil dos pacientes com tuberculose e os fatores associados ao abandono do tratamento.** CogitareEnferm, v. 15, n. 2, p. 271-7, 2010.

HARTWIG, S. V. et al. **Avaliação da vigilância de contatos de casos novos de tuberculose no Estado de Mato Grosso – Brasil.** J Bras Pneumol, v.34, n.5, p. 298-303, 2008.

HILAL, F.A. et al. **Determinantes sociais da tuberculose pulmonar na Argentina.** Ver. Bras. Epidemiol. 2019.

HUDA, T.M. et al. **A importância dos fatores intersetoriais na promoção da cobertura universal de saúde orientada para a equidade:** uma análise multinível dos determinantes sociais que afetam a mortalidade infantil neonatal e de menores de cinco anos em Bangladesh. Ação Glob Saúde. v9. 2016

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Estimativas da população residente em Santa Catarina e Área Territorial Oficial.** 2010. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/sc.html>. Acesso em: 15 set. 2022.

INDEC. Instituto Nacional de Estadística e Censos da Argentina. **Censo Nacional da População, Domicílios e Habitação 2010.** 2010. Disponível em: <https://www.indec.gov.ar/indec/web/Nivel4-CensoProvincia-999-999-54-000-2010>. Acesso em: 02 Dez. 2022

KAFADAR, K. **Smoothing geographical data, particularly rates of disease.** Stat Med, 15:2539-60, 1996.

LEÃO, M. L. P. et al. **Situação atual da tuberculose no estado de Pernambuco, Brasil: perfil epidemiológico dos afetados.** Scire Salutis, v.11, n.1, p.54-60, 2021.

LIMA, S.S. et al. **Análise espacial da Tuberculose em Belém, estado do Pará.** Rev Pan-Amaz Saude, Ananindeua, v. 8, n.2, p. 57-65, jun. 2017.

LUNA, J. C. **Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar.** Revista Clínica Española, v. 216, n. 2, p. 76-84, 2016.

MARQUES, M. et al. **Magnitude da tuberculose pulmonar na população fronteiriça de Mato Grosso do Sul (Brasil), Paraguai e Bolívia.** Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 30, n. 12, p. 2631-42, Dez. 2014.

MARQUES, M. et al. **Resistência às drogas antituberculose na fronteira do Brasil com Paraguai e Bolívia.** Revista Panamericana de Salud Publica, v. 41, p. e9-e9, 2017.

MARSHALL, R.J. **Mapping disease and mortality rates using empirical Bayes estimators.** J R Stat Soc Ser C Appl Stat, 40:283-94, 1991.

MELO, M. C.; BARROS, H.; DONALISIO, M. R., **Tendência temporal da tuberculose no Brasil.** Cad. Saúde Pública; 36(6):e00081319, 2020.

MENDES, M.S. *et al.* **Spatial analysis of tuberculosis in children under 15 years of age and socioeconomic risk: an ecological study in Paraíba, Brazil, 2007-2016.** Epidemiol Serv Saúde, 2021.

OLIVEIRA, L.G.F. et al. **Incidência da Tuberculose na Bahia: o retrato de uma década.** Revise. v.4. n. 0. 2020. Disponível em: <https://www3.ufrb.edu.br/serr/index.php/revise/article/download/1856/1022>. Acesso em: 04 jan. 2023

OMS. World Health Organization. **Toman's Tuberculosis: Case detection, treatment, and monitoring. Questions and answers.** Edited by T. Frieden. 2nd edition. Geneva: World Health Organization, 2004.

OMS. World Health Organization. **Policy statement: automated real time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system.** Geneva: World Health Organization, 2011.

OMS. World Health Organization. **Rapid implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test: technical and operational, "How-to"; practical considerations.** Geneva: World Health Organization, 2011a.

OMS. World Health Organization. **Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: policy update.** Geneva: World Health Organization, 2013.

OMS. World Health Organization. **WHO End TB Strategy.** Geneva: World Health Organization, 2015.

OMS. World Health Organization. **Global Tuberculosis Report 2016.** Geneva: World Health Organization, 2016.

OMS. World Health Organization. **Global tuberculosis report 2018.** Geneva: World Health Organization, 2018.

OMS. World Health Organization. **Global Tuberculosis Report 2020.** Geneva: World Health Organization, 2020.

OMS. World Health Organization. **Overview: Progress towards achieving global tuberculosis targets and implementation of the UN Political Declaration on Tuberculosis.** Geneva: World Health Organization, 2020a.

OMS. World Health Organization. **Global Tuberculosis Report 2021.** Geneva: World Health Organization, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2021>. Acesso em: 16 nov. 2021.

OMS. World Health Organization. **Global Laboratory Initiative - advancing TB diagnosis. Line probe assays for drug resistant tuberculosis detection - Interpretation and reporting guide for laboratory staff and clinicians.** World Health Organization, 2022. Disponível em: www.stoptb.org/wg/gli. Acesso em: 30 nov. 2022.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. **Transformando Nosso Mundo: a Agenda 2030 para o desenvolvimento sustentável.** 2015.

OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde. **Diagnóstico de novos casos de tuberculose caiu entre 15% e 20% nas Américas em 2020 devido à pandemia.** 24/3/2021a. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/24-3-2021-diagnostico-novos-casos-tuberculose-caiu-entre-15-e-20-nas-americas-em-2020>. Acesso em: 20 out. 2023.

OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde. **Mortes por tuberculose aumentam pela primeira vez em mais de uma década devido à pandemia de COVID-19.** 14/10/2021b. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/14-10-2021-mortes-por-tuberculose-aumentam-pela-primeira-vez-em-mais-uma-decada-devido#:~:text=Os%20servi%C3%A7os%20de%20tuberculose%20est%C3%A3o,pessoas%20que%20vivem%20com%20HIV>). Acesso em: 20 out. 2023.

PEITER, P. **Geografia da saúde na faixa de fronteira continental do Brasil na passagem do milênio.** Rio de Janeiro: Instituto de Geociências, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2005.

PEREIRA, A.G.L. et al. **Distribuição espacial e contexto socioeconômico da tuberculose,** Rio de Janeiro, Brasil. Rev. Saude Publica. 2015.

PEREIRA, A. et al. **Série histórica da incidência de tuberculose em Santa Catarina: análise de uma década, 2010-2019.** Epidemiol Serv Saude [preprint]. 2022.

PEZZELLA, A. T. **History of Pulmonary Tuberculosis.** Thoracic Surgery Clinics, v. 29, n. 1, p. 1-17, 2019.

PINHEIRO, R.S.; ANDRADE, V.L.; OLIVEIRA, G.P. Subnotificação da tuberculose no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN): abandono primário de bacilíferos e captação de casos em outras fontes de informação usando linkage probabilístico. **Cad Saúde Pública.** 2012

PINHEIRO, R.S. et al. Determinantes sociais e autorrelato de tuberculose nas regiões metropolitanas conforme a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. **Brasil.Rev Panam Salud Publica,** v. 34. n. 6, 2013.

PINTO, M.L. et al. Ocorrência de casos de tuberculose em Crato, Ceará, no período de 2002 a 2011: uma análise espacial de padrões pontuais. **Revista Brasileira de Epidemiologia.** Vol. 18, no02. São Paulo, 2015.

PRADIPTA, I.S. et al. **Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and meta-analysis.** Journal of Infection, 2018.

QUEIROGA, R.P.F. et al. Distribuição espacial da tuberculose e a relação com condições de vida na área urbana do município de Campina Grande – 2004 a 2007. **Rev Bras Epidemiol,** v. 15, n. 1, p. 222-232, 2012.

RAMDOHR SOBRINHO, E.C. et al. A tuberculose na estratégia de saúde da família: o conhecimento dos agentes comunitários de saúde. **Rev Eletr Enf.** 2013. Disponível em: <https://www.fen.ufg.br/revista/v15/n2/pdf/v15n2a14.pdf>. Acesso em: 20 out. 2023.

- REIS, S.P. et al. **Aspectos geográficos e organizacionais dos serviços de atenção primária à saúde na detecção de casos de tuberculose em Pelotas, Rio Grande do Sul.** Epidemiol Serv Saúde, 2012.
- RIEDER, H.L. et al. **Priorities for Tuberculosis Bacteriology Services in Low-Income Countries.** 2th ed. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease: The Union, 2007.
- RICHARDUS, J.H.; IGNOTTI, E.; SMITH, W.C.S. **Epidemiology of leprosy.** In: SCOLLARD, D.M.; GILLIS, T.P. (Eds.). International Textbook of Leprosy. American Leprosy Missions, Greenville, SC, 2016.
- RODRIGUES, A. **Geopidemiologia da Aids e das doenças oportunistas transmissíveis na Faixa de Fronteira brasileira.** Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2007.
- RODRIGUES, M.W.; MELLO, A.G.N.C. **Tuberculose e escolaridade: Uma revisão da literatura.** RIAI. v4.n2. 2018.
- RUÍZ-ROA, S.L. et al. **Tuberculosis in the Colombian-Venezuelan border: geospatial distribution.** Rev Peru Med Exp Salud Publica, 39(3):362- 7, 2022.
- SANTA CATARINA. **Boletim Informativo Epidemiológico Barriga Verde 2020.** Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina. Ano XV — Edição Especial Informativo Epidemiológico Setembro, 2020.
- SANTA CATARINA. Secretaria de Estado da Saúde. Superintendência de Vigilância em Saúde. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Gerencia de IST, HIV/AIDS e Doenças Infeciosas Crônicas. **Boletim Barriga Verde Tuberculose.** Informativo Epidemiológico. Ed. Especial. Santa Catarina: Secretaria de Estado da Saúde, 2022.
- SANTOS, M.L.S.G. et al. **Pobreza: caracterização socioeconômica da tuberculose.** Rev Lat-Am Enfermagem. n15. 2007.
- SANTOS JR, G.M. et al. **Tuberculose: Adesão ao tratamento e os fatores que desencadeiam em abandono.** Rev Enfermagem Contemp.v5.n2. 2016.
- SILVA, G.D.M. et al. **Avaliação da qualidade dos dados, oportunidade e aceitabilidade da vigilância da tuberculose nas microrregiões do Brasil.** Ciênc Saúde Coletiva. 2017.
- SILVA, G.D.M. et al. **Identificação de microrregiões com subnotificação de casos de tuberculose no Brasil, 2012 a 2014.** Epidemiol. Servir. Saúde, Brasília, v. 1, e2018485, 2020.
- SILVA-SOBRINHO, R.A. et al. **Delays in the diagnosis of tuberculosis in a town at the triple border of Brazil, Paraguay, and Argentina.** Revista panamericana de salud publica Pan American journal of public health, v. 31, n. 6, p. 461-468, 2012.

SILVA-SOBRINHO, R.A. et al. **Effectiveness in the diagnosis of tuberculosis in Foz do Iguaçu, the triple-border area of Brazil, Paraguay and Argentina.** Rev Esc Enferm USP, 2013.

SIMPSON, G. **Multidrug-resistant tuberculosis on Australia's northern border.** Internal medicine journal, v. 41, n. 11, p. 759-761, 2011.

SCHNEIDER, E.; LASERSON, K.F.; WELLS, C.D.; MOORE, M.; **Tuberculosis along the United States-Mexico border, 1993-2001.** Rev Panam Salud Pública, 2004.

SHAWENO, D. et al. **Methods used in the spatial analysis of tuberculosis epidemiology: a systematic review.** BMC Med, 2018.

SOUSA, G.J.B. et al. **Padrão espaço-temporal e fatores relacionados à tuberculose na infância.** Rev Gaúcha Enferm., 2022.

SOUZA, D.C.S. et al. **Aspectos relacionados ao desfecho de tratamento dos casos de tuberculose associadas à comorbidades em situação de fronteira internacional.** Rev Gaúcha Enferm. 2019.

SOUZA, H.P. et al. **Doenças infecciosas e parasitárias no Brasil de 2010 a 2017: aspectos para vigilância em saúde.** Rev Panam Salud Publica, 2020.

SOUZA, M. do R. et al. **Impact of the COVID-19 Pandemic on the Diagnosis of Tuberculosis in Brazil: Is the WHO End TB Strategy at Risk?** Front. Pharmacol. v.13, 2022.

TRAEBERT, J. et al. **Temporal trends in tuberculosis-related morbidity and mortality in the state of Santa Catarina, Brazil, between 2002 and 2009.** J Bras Pneumol.38(6):771-5, 2012.

VALENÇA, M.S. et al. **Tuberculose em presídios brasileiros: uma revisão integrativa da literatura.** Ciência & Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, v. 21, n. 7, jun. 2016.

VASCONCELLOS, F.C.; CHATKIN, M.N. **Perfil epidemiológico da tuberculose em Pelotas, Rio Grande do Sul - Brasil.** Rev Bras Ciênc Saúde, 2008.

ANEXO A - FICHA DE NOTIFICAÇÃO E ACOMPANHAMENTO - TUBERCULOSE (SINAN)

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO		Nº
FICHA DE NOTIFICAÇÃO / INVESTIGAÇÃO TUBERCULOSE				
CRITÉRIO LABORATORIAL - é todo caso que, independentemente da forma clínica, apresenta pelo menos uma amostra positiva de baciloscopia, ou de cultura, ou de teste rápido molecular para tuberculose. CRITÉRIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO - é todo caso que não preenche o critério de confirmação laboratorial acima descrito, mas que recebeu o diagnóstico de tuberculose ativa. Essa definição leva em consideração dados clínico-epidemiológicos associados à avaliação de outros exames complementares (como os de imagem, histológicos, entre outros).				
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação 2 - Individual		3 Data da Notificação	
	2 Agravado/doença TUBERCULOSE		Código (CID10) A 16.9	
	4 UF	5 Município de Notificação	Código (IBGE)	
Notificação Individual	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	7 Data do Diagnóstico
	8 Nome do Paciente		9 Data de Nascimento	
	10 (ou) Idade 1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano	11 Sexo M - Masculino F - Feminino 1 - Ignorado	12 Gestante 1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre 4 - Idade gestacional Ignorada 5 - Não 6 - Não se aplica 9 - Ignorado	13 Raça/Cor 1 - Branca 2 - Preta 3 - Amarela 4 - Parda 5 - Indígena 9 - Ignorado
14 Escolaridade 0 - Analfabeto 1-1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2-4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3-5ª a 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4 - Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5 - Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6 - Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7 - Educação superior incompleta 8 - Educação superior completa 9 - Ignorado 10 - Não se aplica		15 Número do Cartão SUS		
16 Nome da mãe				
Dados de Residência	17 UF	18 Município de Residência	Código (IBGE)	19 Distrito
	20 Bairro		21 Logradouro (rua, avenida,...)	
	22 Número	23 Complemento (apto., casa, ...)		24 Geo campo 1
	25 Geo campo 2		26 Ponto de Referência	
	27 CEP			
	28 (DDD) Telefone		29 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado	
	29 País (se residente fora do Brasil)			
Dados Complementares do Caso				
31 Nº do Prontuário		32 Tipo de Entrada 1 - Caso Novo 2 - Recidiva 3 - Reingresso Após Abandono 4 - Não Sabe 5 - Transferência 6 - Pós-óbito		
33 Populações Especiais 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		34 Beneficiário de programa de transferência de renda do governo 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		
35 Forma 1 - Pulmonar 2 - Extrapulmonar 3 - Pulmonar + Extrapulmonar		36 Se Extrapulmonar 1 - Pleural 2 - Gang. Perif. 3 - Geniturinária 4 - Óssea 5 - Ocular 6 - Miliar 7 - Meningoencefálico 8 - Cutânea 9 - Laringea 10 - Outra		
37 Doenças e Agravos Associados 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		38 Baciloscopia de Escarro (diagnóstico) 1 - Positiva 2 - Negativa 3 - Não Realizada 4 - Não se aplica		
39 Radiografia do Tórax 1 - Suspeito 2 - Normal 3 - Outra Patologia 4 - Não Realizado		40 HIV 1 - Positivo 3 - Em Andamento 2 - Negativo 4 - Não Realizado		
41 Terapia Antirretroviral Durante o Tratamento para a TB 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		42 Histopatologia 1 - Baar Positivo 2 - Sugestivo de TB 3 - Não Sugestivo de TB 4 - Em Andamento 5 - Não Realizado		
43 Cultura 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Em Andamento 4 - Não Realizado		44 Teste Molecular Rápido TB (TMR-TB) 1 - Detectável sensível à Rifampicina 2 - Detectável Resistente à Rifampicina 3 - Não Detectável 4 - Inconclusivo 5 - Não Realizado		45 Teste de Sensibilidade 1 - Resistente somente à Isoniazida 2 - Resistente somente à Rifampicina 3 - Resistente à Isoniazida e Rifampicina 4 - Resistente a outras drogas de 1ª linha 5 - Sensível 6 - Em andamento 7 - Não realizado
46 Data de Início do Tratamento Atual		47 Total de Contatos Identificados		
Município/Unidade de Saúde				Cód. da Unid. de Saúde
Nome		Função		Assinatura
Tuberculose		Sinan NET		SVS 02/10/2014

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN.

TELA DE ACOMPANHAMENTO DE TUBERCULOSE

48 UF	49 Município de Notificação Atual	Código (IBGE)	50 N° Notificação Atual
51 Data da Notificação Atual	52 Unidade de Saúde Atual	Código	
53 UF	54 Município de Residência Atual	Código (IBGE)	55 CEP
56 Distrito de Residência Atual	57 Bairro de Residência Atual		
58 Baciloscopias de acompanhamento (escarro) 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado 4 - Não se aplica			
<input type="checkbox"/> 1° mês <input type="checkbox"/> 2° mês <input type="checkbox"/> 3° mês <input type="checkbox"/> 4° mês <input type="checkbox"/> 5° mês <input type="checkbox"/> 6° mês <input type="checkbox"/> Após 6° mês			
59 Número do prontuário atual	60 Tratamento Diretamente Observado (TDO) realizado	<input type="checkbox"/>	61 Total de contatos examinados
	1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		
62 Situação de Encerramento			
1 - Cura 2 - Abandono 3 - Óbito por TB 4 - Óbito por outras causas 5 - Transferência 6 - Mudança de Diagnóstico 7 - TB-DR			
8 - Mudança de esquema 9 - Falência 10 - Abandono Primário			
63 Se transferência			
1 - Mesmo município 2 - Município diferente (mesma UF) 3 - UF diferente 4 - País diferente 9 - Ignorado			
64 UF de transferência	65 Município de transferência	66 Data de Encerramento	

ANEXO B - FICHA DE NOTIFICAÇÃO E ACOMPANHAMENTO - TUBERCULOSE (SNVS)

FICHA DE NOTIFICACIÓN DE CASOS DE TUBERCULOSIS

Centro Notificador:	
Fecha de diagnóstico o Notificación:	
Apellido:	
Nombres:	
Sexo:	<input type="checkbox"/> FEMENINO <input type="checkbox"/> MASCULINO <input type="checkbox"/> SIN INFORMACION
Fecha de Nacimiento:	Edad: <input type="text"/>
Tipo Documento (1)	Número de Documento: <input type="text"/>
Residencia:	País: <input type="text"/> Provincia: <input type="text"/>
	Departamento: <input type="text"/> Localidad: <input type="text"/>
	Domicilio: <input type="text"/>
	Zona/Región de Salud <input type="text"/>
	Se encuentra preso <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
	Establecimiento Carcelario: <input type="text"/>
País de Origen:	
Centro en el que hace tratamiento:	
Razón del examen:	
Localización de la enfermedad	Pulmonar: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> S/I Extrapulmonar: <input type="text"/>
Clasificación Radiológica:	
Clasificación Bacteriológica	Examen Directo: <input type="text"/> Cultivo: <input type="text"/>
	Muestra Analizada <input type="text"/> Otro Examen Positivo: <input type="text"/>
Prueba de Sensibilidad ⁽⁹⁾ :	Resistente a: <input type="text"/>
Información	Fecha en que se realizó cultivo: <input type="text"/>
Adicional	Laboratorio que realizó el análisis: <input type="text"/>
MultiResistentes	Médico Responsable: <input type="text"/>
	Peso Actual (Kg): <input type="text"/> Talla (cm): <input type="text"/> Paciente Internado: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Observaciones:	<input type="text"/>
	<input type="text"/>
Esquema de tratamiento	Fase Inicial: <input type="text"/> Fase Continuación: <input type="text"/>
Modalidad de tratamiento	<input type="checkbox"/> SUPERVISADO <input type="checkbox"/> AUTOADMINISTRADO <input type="checkbox"/> COMBINADO
Clasificación del caso:	
Factores de riesgo:	
Examen VIH:	Tratamiento Retroviral: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO

Firma del Médico Responsable

FICHA DE SEGUIMIENTO DE CASOS DE TUBERCULOSIS

Cetro Notificador:	
Fecha de Diagnóstico o Notificación:	
Apellido:	
Nombres:	
Tipo Documento:	Número de Documento:

CLASIFICACION BACTERIOLOGICA	
Examen	<input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Psitivo <input type="checkbox"/> Positivo + <input type="checkbox"/> Positivo ++ <input type="checkbox"/> Positivo +++
Directo:	<input type="checkbox"/> Sin Información <input type="checkbox"/> No realizado
Cultivo:	<input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Sin información <input type="checkbox"/> No realizado
Prueba de Sensibilidad:	<input type="checkbox"/> Sensible <input type="checkbox"/> Resistente <input type="checkbox"/> No Realizada
Resistente a:	
Información	Médico Responsable:
Adicional	Peso Actual (Kg): Talla (cm): Paciente Internado: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Multi-Resistente	Observaciones:

TRATAMIENTO RECIBIDO	
Fecha de Inicio:	Fecha de Finalización:
Esquema de tratamiento	Fase Inicial: Fase Continuación:
Modalidad de tratamiento:	<input type="checkbox"/> SUPERVISADO <input type="checkbox"/> AUTOADMINISTRADO <input type="checkbox"/> COMBINADO
Estado al final del tratamiento	<input type="checkbox"/> Continua <input type="checkbox"/> Cambio de Esquema <input type="checkbox"/> Curado <input type="checkbox"/> Abandono <input type="checkbox"/> Fallecido <input type="checkbox"/> Fracaso <input type="checkbox"/> Pendiente

Fonte: Argentina (2013).