



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM
MESTRADO ACADÊMICO EM ENFERMAGEM**



GIANA GISLANNE DA SILVA DE SOUSA

**COMORBIDADE TUBERCULOSE-DIABETES MELLITUS: aspectos clínico-
epidemiológicos e análise espacial em Imperatriz – MA**

**SÃO LUÍS, MA
2020**

GIANA GISLANNE DA SILVA DE SOUSA

COMORBIDADE TUBERCULOSE-DIABETES MELLITUS: aspectos clínico-epidemiológicos e análise espacial em Imperatriz – MA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Enfermagem da Universidade Federal do Maranhão para a obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Área de concentração: Saúde, Enfermagem e Cuidado.

Linha de pesquisa: Enfermagem em Saúde Coletiva.

Orientador: Prof. Dr. Marcelino Santos Neto.

**SÃO LUÍS, MA
2020**

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

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Sousa, Giana Gislanne da Silva de.

COMORBIDADE TUBERCULOSE-DIABETES MELLITUS : aspectos clínico-epidemiológicos e análise espacial em Imperatriz MA / Giana Gislanne da Silva de Sousa. - 2021.
121 f.

Orientador(a): Marcelino Santos Neto.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Enfermagem/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2021.

1. Análise Espacial. 2. Diabetes Mellitus. 3. Monitoramento Epidemiológico. 4. Sistemas de Informação Geográfica. 5. Tuberculose. I. Neto, Marcelino Santos. II. Título.

GIANA GISLANNE DA SILVA DE SOUSA

**COMORBIDADE TUBERCULOSE-DIABETES MELLITUS: aspectos clínico-
epidemiológicos e análise espacial em Imperatriz – MA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Enfermagem da Universidade Federal do Maranhão para a obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Área de concentração: Saúde, Enfermagem e Cuidado.

Linha de pesquisa: Enfermagem em Saúde Coletiva.

Orientador: Prof. Dr. Marcelino Santos Neto.

Aprovada em: ____/____/____

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Marcelino Santos Neto
Orientador
Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dra. Ana Cristina Pereira de Jesus Costa - 1º. Membro
Examinadora Externa
Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dra. Lívia Maia Pascoal – 2º. Membro
Examinadora Interna
Universidade Federal do Maranhão

*Dedico esta Dissertação a todas as
pessoas que vivem em situação de
vulnerabilidade e sofrem as consequências
de uma sociedade tão desigual.*

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal do Maranhão, por me permitir ter uma formação integral pautada no ensino, pesquisa e extensão.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, por apoiar e fortalecer os cursos de pós-graduação.

Ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, por ampliar meus conhecimentos sobre a ciência da enfermagem, e estimular reflexões teóricas que contribuíram para minha formação enquanto pesquisadora. Estendo os agradecimentos aos docentes do programa, por compartilharem seus saberes e serem facilitadores do processo de ensinoaprendizagem.

À Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão – FAPEMA, pelo apoio à pesquisa e concessão da bolsa de mestrado.

Ao meu orientador, Marcelino Santos Neto, pela sua dedicação com a pesquisa. Seu conhecimento e sua forma de ensinar trouxeram-me segurança para estudar uma área que, até então, era de difícil domínio para mim. Sou grata por todos os ensinamentos, pela paciência e compreensão. Nem mesmo as dificuldades enfrentadas durante a pandemia da Covid-19 o impediram de ser um excelente orientador.

Agradeço à professora Livia Maia Pascoal, que foi minha orientadora durante a graduação, fez despertar meu interesse pela pesquisa, sempre foi uma grande incentivadora, e se tornou uma inspiração para mim.

Às minhas colegas da nona turma do PPGENF que compartilharam os momentos de aprendizado, sempre com muito respeito e cumplicidade, gratidão por ter feito parte de uma turma tão unida. Em especial, à minha amiga Alana Gomes por ter compartilhado todos os sorrisos que muitas vezes eram de alegria, outras eram apenas desespero, obrigada pelo apoio.

Ao meu amigo Víctor Pereira que, desde a graduação, compartilha comigo os mesmos sonhos. E a todos aqueles que com sua amizade direta ou indiretamente colaboraram com meu crescimento acadêmico.

Agradeço ao meu companheiro Renan Almeida, pelo cuidado, paciência, apoio e incentivo aos meus estudos. Obrigada por ter feito 626 km parecerem tão perto e por estar ao meu lado nesses tempos difíceis ocasionados pela pandemia.

Aos meus irmãos, Alberione Sousa, Carlos Humberto, e à minha cunhada Eliane Nunes, que colaboram imensamente nos meus estudos, e que foram meu suporte e apoio desde quando saí da casa dos nossos pais, sou muito grata por cuidarem tão bem de mim. E ao irmão Adriano por compartilhar comigo todo seu carinho e amor.

Agradeço ao homem da minha vida, meu pai Antônio Carlos Borges, que sempre se preocupou e fez o possível para nunca me deixar faltar nada, obrigada por cuidar de mim com tanto amor.

Por último, e mais importante, agradeço à mulher mais guerreira e amável que existe, minha mãe Maria Helena, que tornou tudo isso possível. Sou grata em todos os momentos da minha vida por dividir o mundo com alguém tão especial.

*“Localizar significa mostrar o lugar.
Quer dizer, além disto, reparar no lugar.
Ambas as coisas, mostrar o lugar e
reparar no lugar, são os passos preparatórios
de uma localização.
Mas é muita ousadia que nos conformemos
com os passos preparatórios.
A localização termina,
como corresponde a todo método intelectual,
na interrogação que pergunta pela situação do lugar”.*
(HEIDEGGER,1998)

SOUSA, G. G. S. **COMORBIDADE TUBERCULOSE-DIABETES MELLITUS: aspectos clínico-epidemiológicos e análise espacial em Imperatriz – MA.** 2020. 120f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Programa de Pós-graduação em Enfermagem, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Brasil, 2020.

RESUMO

Objetivou-se analisar os aspectos clínico-epidemiológicos da comorbidade Tuberculose (TB)-Diabetes Mellitus (DM) e sua distribuição espacial em Imperatriz - MA. Trata-se de um estudo ecológico com medidas múltiplas de análise, realizado com dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação, relativos aos casos de TB associados ao agravo DM, registrados no período entre 2008 e 2019 que foram coletados em novembro de 2019, junto ao Serviço de Vigilância em Saúde da Unidade Gestora Regional de Saúde de Imperatriz. Determinou-se a prevalência em valores percentuais da comorbidade TB-DM a cada ano, a média e sua tendência para o período, calculada por meio da regressão de Prais-Winsten. Para identificar os fatores associados à comorbidade, utilizou-se os modelos de regressão de Poisson, as razões de prevalências (RP) e os respectivos intervalos de confiança de 95%, que foram estimados por meio do software SPSS 24.0, fixando nível de significância a 5%. A geocodificação dos casos foi realizada utilizando-se o software TerraView e a ferramenta Batch Geocode. Realizaram-se as análises de Kernel e varredura espacial, e os mapas foram gerados no software ArcGis 10.5. Foram notificados 721 casos de tuberculose, dos quais 81 estiveram associados ao DM. A prevalência variou de 3,2%, em 2014, a 19,5%, em 2018, com média de 11,5% para o período, apresentando tendência crescente. As faixas etárias de 30 a 59 anos e ≥ 60 anos, escolaridade < 8 anos e forma clínica da tuberculose pulmonar apresentaram-se como fatores de risco para a comorbidade. Com relação a análise espacial, verificou-se que a distribuição dos casos da comorbidade foi heterogênea, variando de 0,00 a 4,12 casos/km². A análise de varredura espacial detectou três aglomerados espaciais de alto risco relativo estatisticamente significantes ($p < 0,005$), foram eles: aglomerado espacial 1 (RR= 4,00; IC95%= 2,60 – 6,80; $p < 0,001$) que englobou 4 setores censitários envolvendo o bairro Vila Lobão; aglomerado espacial 2 (RR=5,10; IC95%= 2,75 – 7,30; $p < 0,001$) que também envolveu quatro setores censitários, referentes aos bairros Vilha e Parque Alvorada; aglomerado espacial 3 que apresentou o maior risco (RR= 6,10; IC95%= 3,21 – 8,92; $p < 0,002$) e englobou três setores censitários pertencentes aos bairros bacuri e parque do buriti. A tendência crescente da prevalência da comorbidade TB-DM e seus fatores associados, alertam quanto à necessidade de aperfeiçoamento do atendimento nos níveis de atenção à saúde. A maior densidade de casos da comorbidade, bem como os aglomerados estiveram presentes em áreas de maior circulação de pessoas e vulneráveis do ponto de vista socioeconômico e ambiental. Tais achados podem colaborar para a implementação de ações em saúde, voltadas para as áreas de alto risco e para o manejo integrado dos agravos, além de subsidiar intervenções de saúde pública, destinadas a reduzir as disparidades de saúde e desigualdades sociais no território investigado.

Descritores: Tuberculose. Diabetes Mellitus. Análise Espacial. Sistemas de Informação Geográfica. Monitoramento Epidemiológico.

SOUSA, G. G. S. **TUBERCULOSIS-DIABETES MELLITUS: clinical-epidemiological aspects and spatial analysis in Imperatriz - MA.** 2020. 120f. Dissertation (Master in Nursing) - Graduate Program in Nursing, Federal University of Maranhão, São Luís, Brazil, 2020.

ABSTRACT

The objective was to analyze the clinical and epidemiological aspects of the comorbidity Tuberculosis (TB) - Diabetes Mellitus (DM) and its spatial distribution in Imperatriz – MA. This is an ecological study with multiple measures of analysis, carried out using data from the Notifiable Diseases Information System, related to TB cases associated with the DM condition, recorded in the period between 2008 and 2019, which were collected in November 2019, with the Health Surveillance Service of the Regional Health Management Unit of Imperatriz. The prevalence was determined in percentage values of TB-DM comorbidity each year, the average and its trend for the period, calculated using the Prais-Winsten regression. To identify the factors associated with comorbidity, Poisson regression models, prevalence ratios (PR) and the respective 95% confidence intervals were used, which were estimated using the SPSS 24.0 software, setting a level of significance at 5%. The cases were geocoded using the TerraView software and the Batch Geocode tool. Kernel analysis and spatial scanning were performed, and the maps were generated using ArcGis 10.5 software. 721 cases of tuberculosis were reported, of which 81 were associated with DM. The prevalence ranged from 3.2% in 2014 to 19.5% in 2018, with an average of 11.5% for the period, showing an increasing trend. The age groups from 30 to 59 years and ≥ 60 years, education <8 years and clinical form of pulmonary tuberculosis were risk factors for comorbidity. Regarding spatial analysis, it was found that the distribution of cases of comorbidity was heterogeneous, ranging from 0.00 to 4.12 cases / km². The spatial scan analysis detected three spatial clusters of statistically significant high risk ($p < 0.005$), which were: spatial cluster 1 (RR = 4.00; 95% CI = 2.60 - 6.80; $p < 0.001$) that encompassed 4 census sectors involving the Vila Lobão neighborhood; spatial cluster 2 (RR = 5.10; 95% CI = 2.75 - 7.30; $p < 0.001$) which also involved four census sectors, referring to the Vilinha and Parque Alvorada neighborhoods; spatial cluster 3 that presented the highest risk (RR = 6.10; 95% CI = 3.21 - 8.92; $p < 0.002$) and encompassed three census sectors belonging to the Bacuri and Parque do Buriti neighborhoods. The growing trend of the prevalence of TB-DM comorbidity and its associated factors, warns about the need to improve care in the levels of health care. The higher density of cases of comorbidity, as well as clusters, were present in areas of greater circulation of people and vulnerable from a socioeconomic and environmental point of view. Such findings may contribute to the implementation of health actions, aimed at high-risk areas and the integrated management of health problems, in addition to subsidizing public health interventions, aimed at reducing health disparities and social inequalities in the investigated territory.

Keywords: Tuberculosis. Diabetes mellitus. Spatial Analysis. Geographic Information Systems. Epidemiological Monitoring.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Mapa do Brasil, com destaque para o estado do Maranhão e para a cidade de Imperatriz – MA.....	30
Figura 2 - Diagrama dos passos metodológicos para a análise dos dados da pesquisa.....	31
ARTIGO 1	
Figura 1 - Prevalência da comorbidade tuberculose-diabetes mellitus no período de 2009 a 2018, Imperatriz (MA), Brasil.....	43
ARTIGO 2	
Figura 1 - Mapa do Brasil, com destaque para o estado do Maranhão e os setores censitários da cidade de Imperatriz - MA.....	58
Figura 2 - Áreas com maior densidade de casos da comorbidade tuberculose-diabetes mellitus no período entre 2009-2018, Imperatriz (MA), Brasil, 2009 a 2018.....	61
Figura 3 - Aglomerados espaciais dos casos da comorbidade tuberculose-diabetes mellitus, controlados pela população dos setores censitários e por sua distribuição por sexo e idade. Imperatriz (MA), Brasil, 2009-2018.....	62

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Tabela 1 - Descrição das características sociodemográficas e clínico-epidemiológicas dos casos da comorbidade tuberculose-diabetes mellitus, Imperatriz (MA), Brasil, 2009 a 2018.....43

Tabela 2 - Análise de regressão de Poisson bruta e ajustada das características sociodemográficas e clínico-epidemiológicas dos casos da comorbidade tuberculose-diabetes mellitus, Imperatriz (MA), Brasil, 2009 a 2018..... 45

ARTIGO 2

Tabela 1 - Caracterização dos aglomerados espaciais dos casos de comorbidade tuberculose-diabetes mellitus, controlados pela população dos setores censitários e por sua distribuição por sexo e idade, Imperatriz-MA (2009 a 2018)..... 63

LISTA DE SIGLAS

APS- Atenção Primária à Saúde
BVS - Biblioteca Virtual de Saúde
CEP- Comitê de Ética em Pesquisa
DALY- Disability adusted life years
DM- Diabetes mellitus
HIV- Vírus da Imunodeficiência Humana
IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IBIT - Instituto Brasileiro para Investigação da Tuberculose em Salvador
IC- Intervalo de confiança
ILTB- Infecção latente por M. tuberculosis
LILACS- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MA - Maranhão
MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MS – Ministério da Saúde
OMS – Organização Mundial da Saúde
PPGENF – Programa de Pós-Graduação em Enfermagem
REBEN- Revista Brasileira de Enfermagem
RP – Razão de prevalência
RP- Razões de prevalências
RR- Risco relativo
SCIELO- Scientific Electronic Library Online
SIG – Sistemas de Informações Geográficas
SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SISHIPERDIA- Sistema de Gestão Clínica de Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus da Atenção Básica
SVS - Serviço de Vigilância em Saúde
TB – Tuberculose
TBMR - Tuberculose multirresistente.
TIA - Taxa e Incremento Anual
UFMA – Universidade Federal do Maranhão
UGRSI - Unidade Gestora Regional de Saúde de Imperatriz

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	17
2.1	Objetivo Geral	17
2.2	Objetivos Específicos	17
3	REVISÃO DE LITERATURA	18
3.1	Aspectos Clínicos e Epidemiológicos da Tuberculose.....	18
3.2	Aspectos Clínicos e Epidemiológicos do Diabetes Mellitus.....	22
3.3	Aspectos Clínicos e Epidemiológicos da comorbidade Tuberculose-Diabetes Mellitus:	23
3.4	Análise Espacial da Comorbidade TB-DM	26
4	MATERIAL E MÉTODOS	29
4.1	Natureza da Pesquisa	29
4.2	Cenário da Pesquisa	29
4.3	População, fonte de dados, critérios de inclusão e exclusão e variáveis investigadas	30
4.4	Plano de Análise	31
4.4.1	Etapa exploratória dos dados da pesquisa	31
4.4.2	Análises espacial dos casos.....	32
4.4.2.1	Geocodificação	33
4.4.2.2	Estimativa de Kernel e estatística de varredura espacial.....	33
4.5	Aspectos Éticos	35
5	RESULTADOS	37
5.1	Artigo 1	38
5.2	Artigo 2	55
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	73
	REFERÊNCIAS	74
	APÊNDICE A - Artigo Publicado na Revista de Enfermagem da UERJ	84
	ANEXO A- PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	93
	ANEXO B- NORMAS DA REVISTA: REBEN	97
	ANEXO C- NORMAS DA REVISTA: Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene	103

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) trata-se de uma doença infectocontagiosa, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, agente infeccioso, que afeta principalmente os pulmões, mas que também pode atingir outros órgãos do corpo (BRASIL, 2019). Esta doença representa um grande problema de saúde pública, pois está entre as dez principais causas de morte em todo o mundo, e é a principal causa de morte provocada por um único agente infeccioso (WHO, 2020).

O controle adequado da TB na população depende da implementação de estratégias para melhor compreensão das interações com os potenciais fatores de risco comórbidos, tais como desnutrição, tabagismo, vírus da imunodeficiência humana (HIV) e Diabetes Mellitus (DM) (ALMEIDA-JUNIOR *et al.*, 2016). Sendo assim, nas últimas décadas, as estratégias de combate à TB estão voltadas principalmente para associação da TB à outras comorbidades de difícil controle, como é o caso do DM (WHO, 2020).

O DM é um agravo de origem multifatorial e apresenta-se como um distúrbio metabólico, caracterizado por hiperglicemia persistente, decorrente de deficiência na produção de insulina ou na sua ação, estando associado às complicações crônicas micro e macrovasculares, ao aumento de morbidade, à redução da qualidade de vida e à elevação da taxa de mortalidade (IDF, 2019). Além disso, o DM fragiliza o sistema imunológico do indivíduo, deixando-o mais susceptível às infecções; assim como a TB, também é uma prioridade de Saúde Pública devido à magnitude e à severidade da doença (NASCIMENTO; SOARES, 2019; POCIOT; LERNMARK, 2016).

Estudos que investigaram a associação entre TB-DM apontaram que os portadores de DM possuem três vezes mais chances de contrair TB ativa e, mesmo quando estes realizam o tratamento adequado, existe aumento no risco de reinfecção ou óbito, portanto, representa uma carga negativa para o controle da TB (FELTRIN *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2018).

A ocorrência desta comorbidade apresenta associação com os fatores de riscos sociais e ambientais presentes em determinado território (EKEKE *et al.*, 2017; BLANCO-GUILLOT *et al.*, 2017). Para elucidar esta relação, entre a comorbidade e características locais, investigou-se o município de Imperatriz- MA, região na qual a TB é considerada endêmica, apresentando elevada taxa de incidência (24,5

/100.000 habitantes) e taxa de mortalidade equivalente a 1,6 óbitos/100.000 habitantes (SILVA *et al.*, 2019). Além disso, observou-se que o risco de óbito por TB foi 1,95 maior que o restante do estado, ficando atrás apenas da capital São Luís (SANTOS *et al.*, 2018). O município também se destaca por apresentar o DM como uma das principais comorbidades associadas à TB no município, correspondendo a 32,7% dos agravos associados (SILVA *et al.*, 2016).

Desse modo, destaca-se que novas formas de abordagens e vigilância devem ser exploradas para que haja um maior controle da transmissão e progressão das doenças (IBIAPINA; BERNARDES, 2019). Para isso, podem ser utilizados os sistemas de informação geográfica (SIG), que servem para o mapeamento das taxas de doenças, identificando os fatores de risco sociais e ambientais e as populações mais susceptíveis a estes agravos de saúde, portanto, consiste em uma das ferramentas importantes na pesquisa e no planejamento de programas de TB (BLANCO-GUILLOT *et al.*, 2018).

Salienta-se que as variações espaciais na associação, entre TB-DM e os fatores de risco para a concorrência desta comorbidade, foram pouco avaliados em cenários pelo mundo (BLANCO-GUILLOT *et al.*, 2017). As abordagens epidemiológicas tradicionais têm uma capacidade limitada para preencher essas lacunas, portanto, emerge a necessidade da realização de análises espaciais, para a compreensão de fatores de risco epidemiológicos que envolvam a coexistência de ambas as doenças em determinada região (HERNANDEZ *et al.*, 2020).

Nessa perspectiva, as informações sobre aspectos clínico-epidemiológicos e a distribuição espacial dos casos associados de TB-DM permitem compreender a sua dinâmica no espaço e as associações com as características locais, apontando as áreas mais susceptíveis para ocorrência da comorbidade, também podem servir para guiar as intervenções de saúde mais efetivas e direcionadas aos territórios e às populações vulneráveis (IBIAPINA, 2019; PEREIRA *et al.*, 2018).

Dessa forma, o presente estudo analisa os aspectos clínico-epidemiológicos da comorbidade TB-DM e sua distribuição espacial, destacando a importância da utilização de ferramentas da análise espacial, tais como o estimador de intensidade *Kernel* e a estatística de varredura pelos serviços de saúde, para contribuir na identificação das áreas e aglomerados espaciais vulneráveis à ocorrência dos casos.

No âmbito da enfermagem, a utilização das tecnologias de análise espacial pode contribuir promovendo melhor controle da comorbidade, pois servem como um instrumento que podem auxiliar o enfermeiro no gerenciamento e planejamento de estratégias voltadas à saúde da população (MAO *et al.*, 2019).

O profissional de enfermagem integra a equipe multiprofissional na atenção primária em saúde atuando como protagonista no combate a TB, e também exerce uma importante função na assistência aos pacientes com DM, sendo essencial o conhecimento de ferramentas que o auxiliem no manejo clínico e controle da ambas as doenças, para que o cuidado seja direcionado às áreas mais vulneráveis do território (NASCIMENTO; SOARES, 2017; MAO *et al.*, 2019).

Portanto, investigações que utilizam o geoprocessamento podem contribuir para ações de vigilância em saúde, planejamento, monitoramento, avaliação de programas de saúde (LEAL *et al.*, 2019), fortalecendo assim as ações de enfermagem voltadas para o controle da comorbidade TB-DM.

Nesse contexto, são levantados os seguintes questionamentos: Qual a prevalência da comorbidade TB-DM e sua tendência ao longo de uma década em Imperatriz- MA? Quais fatores encontram-se associados a ela? Como se distribui no espaço os casos dessa comorbidade no cenário sob investigação?

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Analisar os aspectos clínico-epidemiológicos da comorbidade TB-DM e sua distribuição espacial em Imperatriz -MA.

2.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar o perfil clínico-epidemiológico dos casos de TB-DM notificados;
- Identificar a tendência e os fatores associados à comorbidade TB-DM em Imperatriz, Maranhão.
- Identificar as áreas geográficas do município potencialmente vulneráveis à ocorrência da associação TB-DM;
- Identificar aglomerados espaciais de risco para a ocorrência da comorbidade.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da Tuberculose

A TB é uma doença causada por uma bactéria chamada de *Mycobacterium tuberculosis*, este agente infeccioso foi descrito pelo bacteriologista alemão Robert Koch, no ano de 1882, por isso também é conhecido como bacilo de Koch (GUIMARÃES *et al.*, 2018).

Sua transmissão ocorre quando há contato íntimo e prolongado da pessoa infectada, com aquelas que convivem no mesmo domicílio ou local de trabalho, por meio da inalação de partículas que contém o bacilo e se encontram no meio ambiente em forma de aerossóis. A bactéria atinge principalmente os pulmões, mas pode se disseminar para outros órgãos, levando a outras formas clínicas, classificadas em pulmonar, extrapulmonar e miliar, sendo a forma pulmonar a principal responsável pela transmissão da doença, pois o bacilo é encontrado no escarro. Logo, a fala, espirro e tosse conduzem as gotículas que podem transmitir a TB (BERTOLOZZI *et al.*, 2014; WHO, 2020).

A doença apresenta manifestações clínicas que variam de um paciente para outro, sendo os sintomas mais comuns tosse seca ou produtiva, que persiste por mais de três semanas, hemoptise, febre, perda de peso, sudorese e dor torácica (MARTINS; MIRANDA, 2020).

Além da observação desses sinais e sintomas da TB, exames complementares são solicitados para diagnosticar a doença, entre eles destacam-se o raio-x de tórax, utilizado para identificar as lesões pulmonares, que são características de TB, e a cultura de escarro, considerada “padrão ouro”, pois é o exame que apresenta maior sensibilidade na detecção do bacilo. Destaca-se, ainda, a baciloscopia de escarro, que detecta o número de bacilos em uma determinada amostra, considerado o método mais utilizado atualmente, devido ao seu baixo custo e boa eficácia (DISSENHA; PAVANELLI, 2020; MARTINS; MIRANDA, 2020).

Estima-se que cerca de um quarto da população mundial esteja infectada pela bactéria da TB e, na ausência de tratamento para infecção latente, cerca de 5 - 15% dessas pessoas desenvolverão TB ativa (PROENÇA *et al.*, 2020; WHO, 2015). Sabe-se que, quem tem a infecção latente por *M. tuberculosis* (ILTb) não transmite a doença, portanto, a transmissibilidade da TB pode ser reduzida por meio do

tratamento da ILTB, podendo reduzir em até 90% o risco de progressão para TB ativa. Outras possibilidades de reduzir a transmissão da bactéria está em diagnosticar precocemente indivíduos bacilíferos, com a realização de busca ativa dos sintomáticos respiratórios e o monitoramento dos grupos vulneráveis, tendo em vista que o tratamento e a cura destes implicam na redução da cadeia de transmissibilidade (PROENÇA *et al.*, 2020; LOPES *et al.*, 2020).

Tanto a ILTB como a TB, em sua fase ativa, são curáveis com o uso de antibióticos. O esquema de tratamento da TB é de longa duração, padronizado, e compreende duas fases: a primeira fase é chamada intensiva, cujo objetivo é reduzir rapidamente a população bacilar, diminuindo assim a contagiosidade, e a segunda chamada de manutenção, que elimina os bacilos latentes ou persistentes reduzindo a possibilidade de recidiva da doença (BRASIL, 2019).

No Brasil, o tratamento da TB é gratuito e realizado exclusivamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), de modo que o esquema básico para adultos, e adolescentes acima de 10 anos, dura dois meses na fase intensiva com a administração de quatro drogas, Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol (2RHZE), e continua por quatro meses na fase de manutenção, com as drogas Rifampicina e Isoniazida (4RH).

Existem outros esquemas e fármacos para tratamentos especiais, realizados de acordo com as peculiaridades da população. Por exemplo, no caso de gestantes, o esquema básico pode ser administrado nas doses habituais, porém, considerando o risco de toxicidade neurológica ao feto, atribuído à isoniazida, recomenda-se o uso de piridoxina. Em crianças menores de 10 anos, a droga Etambutol não entra no esquema básico. Em pessoas que vivem com HIV, dependendo do esquema antirretroviral, o fármaco rifampicina pode ser substituído pela rifabutina (BRASIL, 2019).

Com relação aos pacientes diabéticos, existe um maior cuidado em relação ao tratamento, visto que o DM retarda a resposta do agente microbiano ao tratamento, ocasionando diminuição das taxas de cura, aumento das recaídas, além de maior chance de evolução para TB resistente. Devido às interações medicamentosas no tratamento de ambas as doenças, os pacientes devem ter um controle glicêmico rigoroso e, durante o tratamento da TB, caso necessário, a insulino terapia deverá ser instituída (BRASIL, 2019).

Apesar de todo conhecimento produzido acerca da TB, sobre diagnóstico, prevenção, tratamento e cuidados, seu controle ainda é considerado um grande desafio e problema de saúde mundial, pois cerca de 10 milhões de pessoas no mundo adoeceram por TB em 2019. Mesmo que esta doença seja evitável e curável, estima-se que 1,5 milhão de pessoas morrem de tuberculose a cada ano (WHO, 2020).

Em 2015, a OMS divulgou a *End TB Strategy*, indicando que todos os países deveriam atingir metas de $\geq 90\%$ para cobertura de tratamento, taxa de sucesso de tratamento de TB, cobertura de tratamento preventivo e aceitação de novos diagnósticos e medicamentos até 2025, e que 100% das famílias afetadas por TB deveriam ser protegidas de custos catastróficos (WHO, 2015). Estimou-se que 58 milhões de vidas, no mundo, foram salvas entre 2000 e 2019 por meio eficaz de diagnóstico e tratamento (WHO, 2020).

Em contrapartida, é necessário atentar para as condições socioeconômicas desfavoráveis, pois colaboram para manutenção da TB como entrave mundial, considerando que a maioria das pessoas que adoecem com TB vivem em países de renda baixa e média, e cerca de metade de todas as pessoas com TB podem ser encontradas em 8 países: Bangladesh, China, Índia, Indonésia, Nigéria, Paquistão, Filipinas e África do Sul (WHO, 2019).

No período de 2016 a 2020, foi definida uma classificação de países prioritários para controle da TB, considerando as características epidemiológicas. Nesta lista, o Brasil encontra-se ocupando a 20ª posição quanto à carga da doença (BRASIL, 2017), por isso o Ministério da Saúde (MS) do Brasil propôs o Plano Nacional pelo fim da TB, que tem como prioridade o tratamento preventivo da referida doença (BRASIL, 2017).

Contudo, é importante destacar que o país enfrenta dificuldades para atingir as metas estabelecidas pela OMS, visto que nos últimos dois anos houve aumento da incidência da TB no Brasil. Em 2019 foram diagnosticados 73.864 casos novos de TB, apresentando um coeficiente de incidência de 35,0 casos/100 mil habitantes. Embora tenha sido observada uma constante tendência de queda no período de 2010 e 2016, o coeficiente de incidência da TB aumentou nos anos de 2017 e 2018 em relação ao período anterior (BRASIL, 2020).

Em 2018, o Maranhão foi caracterizado como o quarto estado da Região Nordeste com maior número de notificações de TB e o 11º do país, com uma taxa

de incidência de 24,38 casos/100.000 habitantes (PASSARINHO NETO *et al.*, 2020). Já na cidade de Imperatriz, município do nordeste brasileiro prioritário para o controle da TB, as taxas de prevalência e incidência foram respectivamente 26,0 e 24,5 casos/100.000 habitantes (SILVA *et al.*, 2019). Diante destes dados, percebe-se que a TB é um sério problema da saúde pública na região.

Menciona-se que os primeiros casos de TB no Brasil foram descritos no século XIX, e esta doença ficou conhecida como “a peste branca” ou “doença dos românticos” (MARTINS; MIRANDA, 2020). Também foi pejorativamente chamada “praga dos pobres”, devido sua relação com as condições de desigualdade socioeconômicas e socioambientais, que favorecem a proliferação do patógeno e dificultam o controle da doença, tais condições continuam colaborando para o número alarmante de pessoas infectadas (GUIMARÃES *et al.*, 2018).

A associação da TB com desigualdade social pode ser observada em estudos nacionais (ANDRADE *et al.*, 2019; ALVES *et al.*, 2018; ARAGÃO *et al.*, 2020; FIORATI *et al.*, 2018) e internacionais (ANDREWS *et al.*, 2015; BHARGAVA; BHARGAVA; JUNEJA *et al.*, 2020; HE *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2020; ROMANOWSKI *et al.*, 2019), que indicam o aumento do risco de morrer pela doença em cenários com desigualdade de renda, piores condições de moradia e alimentação, precarização do ambiente e das relações de trabalho, dos serviços de educação e saúde disponíveis à população (CECCON *et al.*, 2017).

Além disso, existe associação da TB com outros fatores socioeconômicos, e aponta-se que a doença afeta desproporcionalmente indivíduos do sexo masculino, adultos jovens, com baixa escolaridade, cor preta ou parda e residentes em zona urbana (BARRETO *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2020; ROMANOWSKI *et al.*, 2019).

Acrescenta-se, ainda, que pessoas com baixa renda, imigrantes e indivíduos com outros agravos como, por exemplo, tabagistas, usuários de drogas ilícitas, alcóolatras, imunossuprimidos e com DM estão mais susceptíveis à infecção por TB (CECCON *et al.*, 2017; BRASIL, 2019).

No Brasil, a TB é uma doença de notificação compulsória, realizada por meio do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Nesse sistema, consta informações referentes aos dados sóciodemográficos, como idade, sexo, nível de escolaridade, município de origem e dados clínico-epidemiológicos, como o tipo de entrada, forma clínica da doença, doenças associadas e uso de

medicamentos, reação adversa a medicamentos antituberculose, acompanhamento laboratorial e situação de encerramento do caso. Esses dados fornecem as informações que possibilitam conhecer a situação de saúde da população afetada pela TB no Brasil (RABAHI *et al.*, 2017).

3.2 Aspectos clínicos e epidemiológicos do Diabetes Mellitus

O DM trata-se de uma doença crônica de origem multifatorial, caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue e provoca uma série de complicações à saúde do indivíduo afetado, causando danos sistêmicos que afetam principalmente alguns órgãos como coração, vasos sanguíneos, olhos, rins e nervos (IDF, 2019).

O DM é classificado como tipo 1, tipo 2 e gestacional. O DM tipo 1 é uma doença autoimune, poligênica, decorrente de destruição das células β pancreáticas, ocasionando deficiência completa na produção de insulina e corresponde a apenas 5 a 10% de todos os casos de DM. O DM tipo 2 corresponde a 90 a 95% de todos os casos de DM e ocorre quando o corpo se torna resistente à insulina ou não produz insulina suficiente, sua etiologia é caracterizada por ser complexa e multifatorial, envolvendo componentes genéticos, ambientais e os hábitos de vida relacionados a dieta e atividade física (SBD, 2019).

A participação do DM tipo 2, no total de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (disability adjusted life years – DALY), permaneceu em torno de 5% nos últimos 10 anos no Brasil. Já as maiores taxas de anos de vida perdidos por morte prematura relacionada ao DM concentram-se nas regiões Nordeste e Sul. Esta também é a terceira causa mais frequente nas mulheres e a sexta nos homens de anos de vida perdidos por incapacidade, afetando principalmente indivíduos na faixa etária entre 30 e 59 anos (COSTA *et al.*, 2017).

Estima-se que metade dos adultos com DM, no mundo, desconhecem que estão com a doença; isto acontece com frequência nas faixas etárias mais avançadas, quando a doença se apresenta com sintomatologia inespecífica e algumas apresentações atípicas de DM (SINCLAIR *et al.*, 2020). Esses indivíduos mostram-se com maior risco de apresentar complicações e amputações de membros, pois isso está relacionado ao diagnóstico tardio e DM mal controlado (IDF, 2019).

O mundo está enfrentando um grande desafio relacionado com o aumento nas taxas de incidência e prevalência do DM, tendo em vista que fatores relacionados à crescente urbanização, adoção de estilo de vida sedentário, alimentação inadequada, aumento nos índices de obesidade e o envelhecimento populacional colaboram com o desenvolvimento do DM (PEREIRA *et al.*, 2016; FLOR; CAMPOS; 2017; VIANA CÂMARA *et al.*, 2019).

Semelhante a TB, o DM também se tornou um grande problema de saúde pública (AL-RIFAI *et al.*, 2017), pois tem sido responsável por 11,3% da mortalidade mundial por todas as causas, atingindo cerca de 4,2 milhões de pessoas com idade entre 20 e 79 anos, número maior do que a soma dos óbitos causados por infecções como o HIV, TB e malária, que juntas causam 3,3 milhões de mortes (IDF, 2019).

Os epicentros da prevalência de DM, na última década, foram na China, Índia, Estados Unidos da América, Paquistão e Brasil. O Brasil ocupa o quinto lugar com 16,8 milhões de casos em adultos (20 a 79 anos) com DM, apresentando também prevalência de 9,0%, considerada elevada (IDF, 2019; SINCLAIR, 2020; SBD, 2019). Além disso, estima-se que o país gaste cerca de 52,3 bilhões de dólares com saúde de pessoas com DM até o ano de 2045, estando em terceiro lugar na estimativa dos maiores gastos mundiais (WILLIAMS *et al.*, 2020).

No Maranhão, a prevalência autorreferida do DM foi estimada em 5,39% (GUIMARÃES *et al.*, 2019). Imperatriz foi a terceira cidade que mais registrou casos de DM no estado, responsável por 10,5% de cadastros no Sistema de Informação da Atenção Básica no período de 1998 a 2014 (SOEIRO, 2017). Referente a isso, vale ressaltar que os pacientes com DM formam um grupo com elevado acúmulo de morbidades associadas, e as falhas no SUS, referentes à detecção precoce, tratamento, promoção a prevenção do DM, geram inadequações no controle da doença, refletindo nos altos gastos em procedimentos de alta complexidade para os diabéticos (COSTA *et al.*, 2017).

3.3 Aspectos Clínicos e Epidemiológicos da comorbidade Tuberculose-Diabetes Mellitus

Estudos têm demonstrado a existência da associação entre a TB e DM, ao indicar que o DM aumenta o risco de infecção por TB e gera impactos negativos na carga destas doenças, estando relacionada ao aumento no risco de mortalidade

durante o tratamento da TB, além de estar associada aos casos de recidiva e resistência medicamentosa (MARTINEZ *et al.*, 2017; AL-RIFAI, 2017).

Para compreender melhor a relação entre ambas as doenças e conhecer o que está sendo produzido na literatura científica nacional e internacional sobre os aspectos clínicos e epidemiológicos desta comorbidade, foi realizada uma Revisão Integrativa da Literatura cujos resultados já foram publicados na Revista de Enfermagem da UERJ (apêndice A).

Os estudos indicaram que existe associação positiva entre a prevalência de DM e elevados índices de TB, visto que os pacientes com DM têm maior risco de obter TB, com evidências consistentes de um aumento de duas a quatro vezes no risco de desenvolver TB (AL-RIFAI; CRITCHLEY; ABU-RADDAD, 2017)

Foi evidenciado que o DM gera impacto nas taxas de TB em alguns países, sobretudo naqueles com alta prevalência de DM, maior que 7,6% (Badawi *et al.*, 2014), como 33% no México (BLANCO-GUILLOT *et al.*, 2018), 25,3% na Índia (PANDE *et al.*, 2018) e 14,6% no Brasil (LEAL *et al.*, 2017). Achado este constatado em outros estudos, nos quais denotaram que países em desenvolvimento, ou subdesenvolvidos, apresentaram prevalência elevada da comorbidade, a exemplo dos estudos realizados na Nigéria (9,4%) (EKEKE *et al.*, 2017) e Peru (11,1%) (MAGEE *et al.*, 2013).

A maioria dos estudos apontou que a idade avançada estava associada à comorbidade TB-DM; possivelmente, deve-se ao fato de que ocorre um declínio no estado imunológico e alterações fisiológicas com avanço da idade, o que favorece tanto os agravos por doenças crônicas não transmissíveis, como por doenças infecciosas (WORKNEH; BJUNE; YIMER, 2017). Alterações da função pulmonar e no clearance mucociliar, em pessoas de idade avançada, podem favorecer uma reativação do bacilo de Koch que, associada à imunossupressão causada pelo DM, contribui para o desenvolvimento da lesão tuberculosa (LACERDA *et al.*, 2016).

Além disso, a incidência da TB na faixa etária acima de 40 anos coincide com o adoecimento do DM, o que torna a idade um fator de risco para os pacientes com ambas as doenças, visto que a associação entre TB-DM proporciona a ocorrência de sinais clínicos mais graves em paciente com TB (LEAL *et al.*, 2017, LACERDA *et al.*, 2016). Este risco atinge principalmente o sexo feminino, visto que as mulheres acima de 60 anos têm 41% mais chance de ter DM do que mulheres em outras faixas etárias (EVANGELISTA *et al.*, 2020).

Evidenciou-se que há associação entre a ocorrência da comorbidade e o sexo feminino (EVANGELISTA *et al.*, 2020; DELGADO-SÁNCHEZ *et al.*, 2015), no qual mulheres apresentaram 1,7 vezes mais chances de ter a comorbidade quando comparadas ao sexo masculino (WORKNEH; BJUNE; YIMER, 2016). Apontou-se que a prevalência de 19,1% entre as mulheres com DM foi maior que na população em geral (HERRERA *et al.*, 2013).

O sexo feminino apresenta uma maior prevalência de DM, possivelmente relacionada às questões de gênero, pois os homens apresentam um maior desconhecimento sobre o diagnóstico da doença e comumente frequentam menos os serviços de saúde, diferentemente da mulher, que gerencia a assistência à saúde da família, e acessa periodicamente os serviços de saúde (HERRERA *et al.*, 2013; MACEDO *et al.*, 2019). Além disso, a influência do estrogênio, na inibição de citocinas, provoca um efeito imunossupressor potencializado pelo DM, aumentando a vulnerabilidade das mulheres à DM e, conseqüentemente, a TB (WORKNEH; BJUNE; YIMER, 2016).

Estudos revelaram forte relação da TB com as condições socioeconômicas desfavoráveis, visto que a concentração dos casos em determinadas regiões está relacionada com condições precárias de moradia como, por exemplo, casas mal ventiladas e aglomerados urbanos, fatores que determinam a influência da pobreza na transmissão do *Mycobacterium tuberculosis* (PEREIRA *et al.*, 2018; Leal *et al.*, 2017).

Colaborando com tais dados, notabilizou-se que os pacientes com DM, em países de renda média ou baixa, no continente asiático em cenário de elevada taxa de incidência para TB, apresentaram maior risco de TB do que pacientes com DM em países de alta renda, como na região da Europa e nos Estados Unidos e Canadá (AL-RIFAI *et al.*, 2017)

Sobre os aspectos clínicos, pacientes com a comorbidade apresentaram sinais e sintomas mais graves, tendo em vista que o DM é um dos fatores de risco para o desenvolvimento de infecções, devido ao declínio na resposta imune, pois afeta as células de defesa do organismo, as células fagocíticas (macrófagos e linfócitos). Além disso, os níveis baixos de insulina e a hiperglicemia contribuem negativamente no controle dos bacilos da TB, pois alteram a função quimiotática, a fagocitose e a apresentação de antígenos (KUMAR *et al.*, 2015; KUMAR *et al.*, 2014).

Ressalta-se que a frequência da febre foi três vezes maior entre os pacientes com TB e DM, este fato decorre da elevada carga bacteriana e tempo mais lento na negatificação da baciloscopia após o início do tratamento (GIL-SANTANA *et al.*, 2016).

Sobre a ocorrência de cavidades pulmonares e positividade na baciloscopia, estudos sugerem que uma maior taxa de positividade ao esfregaço esteja associada a maior formação de cavidades e maior dano pulmonar devido ao DM (GIL-SANTANA *et al.*, 2016; HERRERA *et al.*, 2013). Ademais, a recuperação das lesões pulmonares ocorre de maneira mais lenta no grupo de pacientes diabéticos, quando comparado aos não diabéticos (LEAL *et al.*, 2017).

Nessa perspectiva, aponta-se que o exame radiológico pode apresentar alterações consideradas atípicas e que as cavidades pulmonares são mais frequentes em paciente com a comorbidade, pois estes apresentam uma maior carga bacilar e maior tempo na conversão da cultura, o que aumenta o risco de recidivas e óbito nesses pacientes (GIL-SANTANA *et al.*, 2016).

Em relação à falha no tratamento, os achados da revisão são congruentes com um estudo que investigou a resistência ao tratamento da TB e comprovou que os pacientes diabéticos desenvolveram com maior frequência resistência às drogas no tratamento da TB (MARQUES *et al.*, 2017).

Em síntese, os estudos apontaram que o DM afeta negativamente o controle da TB, pois contribui para aumento nas taxas de infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* em algumas regiões do mundo, sobretudo em países em desenvolvimento. Com relação aos dados sociodemográficos e clínicos, esta comorbidade foi associada com a idade avançada, sexo feminino e renda familiar baixa. Os pacientes comórbidos apresentaram sinais e sintomas mais graves da TB, além de apresentarem padrões cavitários no raio X de tórax, baciloscopia positiva, atraso na conversão do escarro, falha no tratamento e maior chance de desenvolver tuberculose multirresistente (TBMR). Os casos de TB-DM encontraram-se distribuídos heterogeneamente no espaço, atingindo grupos de maior vulnerabilidade social.

Ressalta-se que a implementação de medidas, com objetivo de controlar a crescente epidemia de DM, com enfoque nos principais fatores de risco, pode influenciar de forma benéfica nos índices de TB, sobretudo nas regiões onde existe forte associação entre tais afecções.

3.4 Análise Espacial da Comorbidade TB-DM

O mapeamento de doenças é um método de análise descritiva, utilizado pela primeira vez como uma tentativa de identificar as fontes de infecções e descrever as taxas de disseminação de uma doença (IBIAPINA; BERNADES, 2019), este foi o clássico estudo de John Snow, que investigou a distribuição espacial de casos de cólera em Londres e, mesmo sem conhecer o agente etiológico, conseguiu identificar que a origem desta epidemia estava em uma das bombas fornecedoras de água (PEREIRA *et al.*, 2018).

Atualmente, a descrição dos padrões espaciais e temporais de incidência e mortalidade de doenças pode ser definida como epidemiologia geográfica, inclusa na epidemiologia descritiva, cujo objetivo é descrever a ocorrência de doenças no que diz respeito às características demográficas, idade, raça, sexo, assim como local e tempo (ROUQUAYROL, 2018).

Sinaliza-se que a abordagem espacial de dados em saúde vem se otimizando ao longo do tempo, por meio dos avanços tecnológicos, em especial nas técnicas de geoprocessamento e na incorporação de métodos estatísticos específicos (PEREIRA *et al.*, 2018). Frente a isso, têm merecido atenção os Sistemas de informação geográfica (SIG) e os modelos de regressão espacial em nível ecológico, visto que este tipo de abordagem permite analisar fatores de risco que muitas vezes não estão disponíveis em um nível individual (KAUHL *et al.*, 2016).

Os SIG possibilitam uma abordagem visual mais sofisticada de análise de dados e podem ajudar a entender a dinâmica da distribuição de doenças (ZHANG; CHEN; GONG, 2018). Já as técnicas de análise espacial referem-se aos cálculos estatísticos de autocorrelação espacial, para detectar as diferenças significativas em uma distribuição espacial aleatória e análises de agrupamento espacial, que identificam se os casos de doença estão geograficamente agrupados (ZHANG; CHEN; GONG, 2018).

Essas ferramentas são importantes para a saúde pública, pois possibilitam detectar e monitorar padrões de morbimortalidade e podem ser úteis na implementação de estratégias regionais para prevenção e controle de doenças (ZHANG; CHEN; GONG, 2018). Nesse sentido, durante a última década houve um grande e rápido desenvolvimento de técnicas para identificar agrupamentos espaço-

temporal aplicadas à saúde. Dentre as doenças infecciosas que estão sendo amplamente investigadas, destaca-se a TB, a análise espacial e a identificação de áreas com altas taxas de TB (clusters), utilizadas como ferramentas para o controle da mesma (SHAWENO *et al.*, 2018).

Existe uma grande variedade de determinantes individuais, biológicos e sociais que tem sido associada a agrupamentos de casos de TB. Em áreas endêmicas para TB, os fatores incluem ser do sexo masculino, adulto jovem, residência em área urbana, consumo de álcool ou drogas, falta de moradia, infecção por HIV ou bacilos álcool-ácido resistentes no esfregaço de escarro e o DM também vem sendo apontado (BLANCO-GUILLOT *et al.*, 2017).

Um estudo realizado na Índia identificou clusters em regiões com incidência de TB alta e prevalência de DM baixa, em uma parte da Região Norte do país e, também, identificou clusters na Região Sudoeste, na qual existem elevados índices de TB e DM. Entretanto, este estudo sugeriu que não havia uma sobreposição geográfica consistente entre DM e TB em escala nacional, sugerindo que a potencial falta de associação entre as doenças a nível nacional estaria associada às áreas com baixa prevalência de DM (HERNANDEZ *et al.*, 2020).

Acrescenta-se que a sobreposição entre TB e DM em escala nacional foi encontrada em áreas onde a prevalência de DM foi superior a 7% e, embora existam evidências de interação da comorbidade em nível individual, ao se tratar da associação a nível ecológico, pode ser que esta ocorra com maior consistência em regiões com alta prevalência de DM (BADAWI *et al.*, 2014).

A distribuição espacial da TB tem sido amplamente investigada em algumas regiões (DANGISSO; DATIKO; LINDTJORN, 2015; HUANG *et al.*, 2018), assim como a distribuição do DM (ZHANG; CHEN; GONG *et al.*, 2019; KAUHL *et al.*, 2016). Entretanto, aponta-se que poucos estudos investigaram a análise espacial dos casos em que estas doenças estão associadas (BLANCO-GUILLOT *et al.*, 2017). Dessa forma, investigações científicas com o objetivo de melhor compreender os fatores demográficos, clínicos, sociais e geoespaciais, associados à TB em regiões com alta prevalência de DM, devem ser estimuladas, com vistas à detecção de falhas dos sistemas de saúde, além de possibilitar análises adicionais sobre a vigilância dos casos e atendimento dos pacientes (BLANCO-GUILLOT *et al.*, 2017).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Natureza da pesquisa

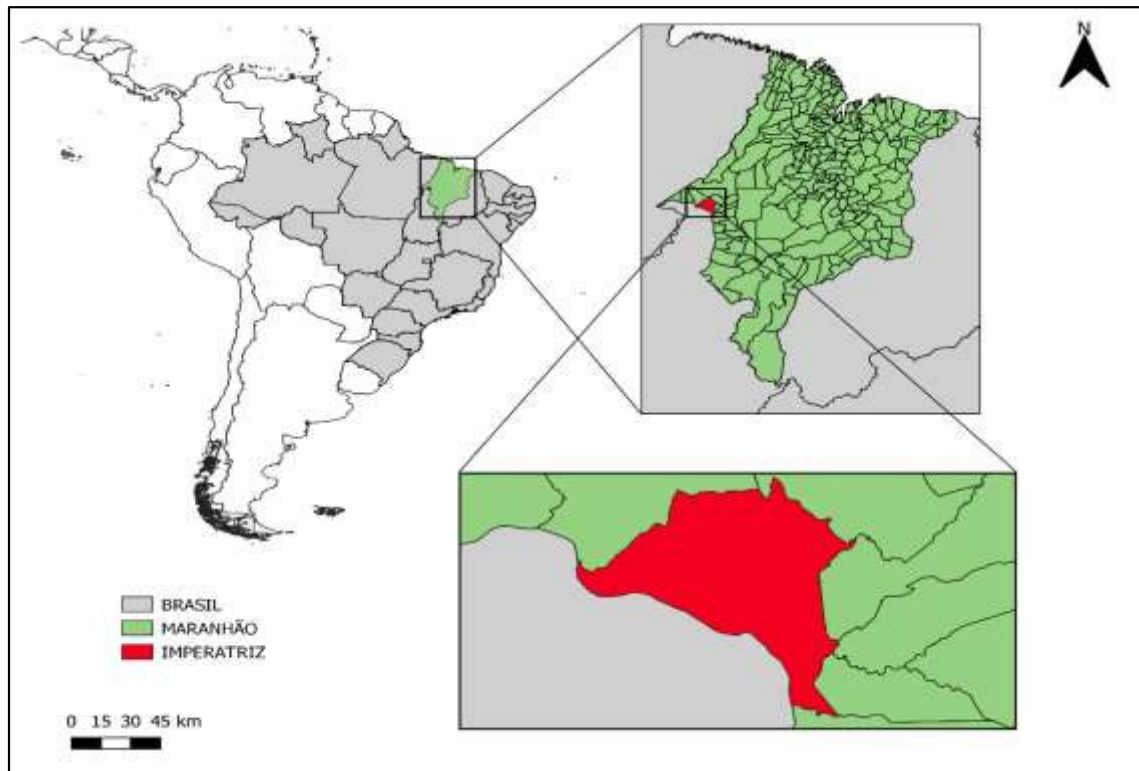
Trata-se de um estudo ecológico, com medidas múltiplas de análise (FRONTEIRA, 2013). Caracteriza-se pela capacidade de determinar a distribuição de doenças com base no tempo, lugar e/ou as características dos indivíduos e possui como unidade de análise dados de uma população ou região e por meio da análise dos dados estatísticos, possibilita a geração de hipóteses que refletem uma relação causal (ROUQUAYROL, 2018).

4.2 Cenário da pesquisa

Este estudo foi realizado na cidade de Imperatriz- MA, Região Nordeste do Brasil (Figura 1), que possui uma área territorial de 1.368,988km² e uma população estimada em 259.337 habitantes (IBGE, 2020), sendo que 94%, destes, residentes na área urbana (IBGE, 2010).

Imperatriz está situada no sudoeste do Estado do Maranhão, a 626 km da capital São Luís (IBGE, 2010), possui a segunda maior população do estado e desempenha um papel econômico importante na região, destacando-se no setor de prestação de bens e serviços, considerada um polo regional que recebe um grande contingente populacional, proveniente de outros municípios maranhenses e, até mesmo, de outros estados brasileiros (SANTOS; NUNES, 2020).

Figura 1 - Mapa do Brasil, com destaque para o estado do Maranhão e para a cidade de Imperatriz – MA.



Fonte: Adaptado de Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2010)

4.3 População, Fonte de Dados, Critérios de Inclusão e Exclusão e Variáveis investigadas

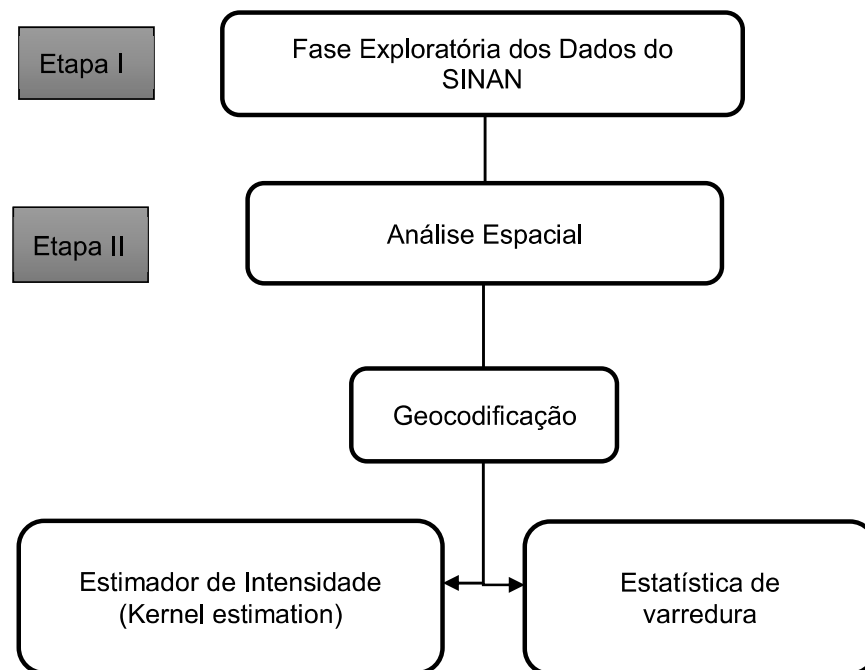
Foram incluídos no estudo todos os casos de TB registrados no SINAN no período compreendido entre janeiro de 2009 a dezembro de 2018, com agravo associado ao DM do município de Imperatriz- MA. A coleta de dados ocorreu em novembro de 2019, por meio de um formulário elaborado para extração das variáveis de interesse junto ao SINAN do Serviço de Vigilância em Saúde (SVS), da Unidade Gestora Regional de Saúde de Imperatriz (UGRSI). Foram coletadas todas as notificações compulsórias que englobaram todas as formas clínicas da TB.

Para a caracterização da população, foram utilizadas variáveis da ficha de notificação da TB referentes as características sociodemográficas dos casos (idade, sexo, raça/cor e escolaridade) e variáveis clínicas (forma clínica, doenças e agravos associados, baciloscopia de escarro, radiografia do tórax, cultura), além dos dados de residência (logradouro, número, bairro, CEP e zona).

4.4 Plano de análise

A análise dos dados foi dividida em duas etapas, etapa exploratória dos dados (etapa 1) e análise espacial dos casos da comorbidade TB-DM (etapa 2), a figura 2 ilustra esta divisão:

Figura 2 - Diagrama dos passos metodológicos para a análise dos dados da pesquisa.



Fonte: Elaborado pelo autor (2020)

4.4.1 Etapa Exploratória dos Dados da Pesquisa

Na primeira etapa, foram selecionadas variáveis para caracterização dos casos em âmbito individual. Realizou-se a análise descritiva dos dados por meio da determinação de frequências absolutas e relativas das variáveis sociodemográficas e clínico-epidemiológicas investigadas.

Determinou-se a prevalência em valores percentuais da comorbidade TB-DM a cada ano, dividindo-se o número de casos de pacientes com a comorbidade pelo número de casos existentes de TB. E, ainda, foi calculada a prevalência média e a tendência para o período.

Para a análise de prevalência, foram utilizadas regressões de Prais-Winsten, considerando-se a autocorrelação em séries temporais (WOOLDRIDGE, 2009). Para a taxa de incremento anual (TIA) e respectivos intervalos de confiança, utilizou-se o cálculo proposto por Antunes (2005). Com base nestes parâmetros, a TIA foi classificada como crescente, estável ou decrescente, sendo que o valor de p não significativo resulta em tendência de estabilidade (aceitando-se a hipótese nula de que a taxa de prevalência não se modificou ao longo dos anos), e os valores de p significativo resultam em classificação de tendência de crescimento (TIA positiva) e tendência de diminuição (TIA negativa).

Para identificar os fatores associados à comorbidade TB-DM, utilizou-se modelos de regressão de Poisson com ajuste robusto da variância (BARROS, HIRAKATA, 2003, ZOU, 2004). As variáveis sociodemográficas e clínico-epidemiológicas que apresentaram valor de $p \leq 0,20$ foram incluídas no modelo ajustado. As razões de prevalências (RP) e respectivos intervalos de confiança de 95% foram estimados diretamente pelos coeficientes de regressão do modelo. Nesta ocasião, os dados ignorados foram excluídos.

Os dados foram tabulados em planilhas do Microsoft Office Excel® 2019 e os testes realizados no programa IBM SPSS® versão 24.0 (IBM SPSS Statistics, 2016) a 5% de significância.

4.4.2 Análises Espacial dos Casos

Nesta etapa foi realizada a análise exploratória de dados espaciais, por meio de técnicas que possibilitam visualizar e descrever suas distribuições, identificando os padrões de associação espacial, chamados de aglomerados espaciais ou clusters (MOURA; LIRA, 2011).

Para análise da distribuição espacial dos casos da comorbidade TB-DM, utilizou-se a base cartográfica do município de Imperatriz adquirida pela empresa Imagem/Esri. Os mapas obtidos apresentaram a formatação de Shape file composto de três arquivos com extensões *shp*, *shx* e *dbf*, com projeção *Universal Transverse Mercator (UTM)* com o sistema geodésico regional para a *América do Sul South American Datum (SAD 69)*. Foram utilizados os setores censitários do município como unidades de análise ecológicas. Denomina-se setor censitário uma unidade territorial formada por área contínua, situada em um único quadro urbano ou rural,

com dimensão e número de domicílios utilizados para fins cadastrais. O município de Imperatriz é dividido em 246 setores censitários, sendo 218 da zona urbana e 28 da zona rural (IBGE, 2020).

4.4.2.1 Geocodificação

Primeiramente, os endereços dos casos da comorbidade TB-DM dos residentes do município de Imperatriz foram padronizados e equiparados com a base cartográfica do município. Após esta padronização, foi realizada a geocodificação utilizando o software *TerraView* versão 4.2.2, por meio da interpolação linear do endereço completo, a um ponto no segmento de logradouro correspondente, sendo possível, a partir de então, elaborar padrões de pontos de eventos.

A geocodificação consiste em um método que transforma descrições, como nomes de lugares, expressões de posicionamento relativo ou endereço, em coordenadas geográficas (MARTINS; DAVIS JR; FONSECA, 2012). Dessa maneira, a geocodificação dos dados foi um processo no qual houve a associação dos dados tabulares, que não apresentaram uma referência espacial explícita dos casos da comorbidade TB-DM. Estes dados foram transportados para um mapa (base cartográfica do município) e incorporados em um ambiente de Sistema de Informação Geográfica (SIG).

Para registrar os casos comórbidos, que não foram localizados na base cartográfica, utilizou-se, de forma complementar, a ferramenta Batch Geocode (disponível em <http://batchgeo.com/br/>), esta possibilita buscar no Google Earth as coordenadas dos endereços.

Por fim, foi realizada a união dos *shapefile* de pontos dos casos TB-DM com o *shapefile* dos setores censitários, o que possibilitou distribuir os casos em seus setores de casos correspondentes.

4.4.2.2 Estimativa de Kernel e estatística de varredura espacial

A análise exploratória espacial, inicialmente, compreendeu a estimativa da intensidade da ocorrência dos casos de TB-DM por meio da estimativa de Kernel,

que consiste em um primeiro passo para analisar o comportamento espacial dos eventos (CÂMARA; CARVALHO, 2004).

A estimativa de Kernel é uma técnica não paramétrica de interpolação, que transforma a distribuição espacial de pontos em uma superfície de densidade, permitindo assim a visualização dos padrões espaciais, o que facilita a identificação das áreas de concentração dos agravos, conhecidas como “áreas quentes”, que são um indicativo para uma aglomeração em determinada distribuição espacial (BRASIL, 2007; BERTOLLA, 2015). No caso deste estudo, indica as áreas com maiores densidades de casos da comorbidade TB-DM, ou seja, potencialmente mais vulneráveis a presença deste evento.

Esta técnica estatística de interpolação, que transforma uma distribuição de pontos numa “superfície contínua de risco”, permite filtrar a variabilidade de um conjunto de dados, sem alterar de forma essencial as suas características locais. Os parâmetros básicos para calcular esta estimativa são o raio de influência (τ) e a função de estimação Kernel (k) (BRASIL, 2007).

O raio de influência define a vizinhança de pontos que é utilizada para estimar o valor da intensidade no ponto interpolado, segundo Câmara e Carvalho (2004, p. 5), “o raio de influência define a área centrada no ponto de estimação u , que indica quantos eventos contribuem para a estimativa da função intensidade λ ”, controlando o alisamento da superfície gerada. E a função de estimação Kernel, bivariada e simétrica é utilizada para suavizar o fenômeno (BRASIL, 2007; BERTOLA, 2015). Para calcular a estimativa de Kernel a função utilizada foi:

$$\hat{\lambda}_{\tau}(u) = \frac{1}{\tau^2} \sum_{i=1}^n k\left(\frac{d(u_i, u)}{\tau}\right), d(u_i, u) \leq \tau$$

Sublinha-se que um raio muito pequeno pode gerar uma superfície muito descontínua e, se for muito grande, a superfície poderá ficar muito suavizada. Por isso, utilizou-se a ferramenta Incremental Spatial Autocorrelation (ISA), que mensura a autocorrelação espacial de distâncias, define qual a melhor conformação do agrupamento espacial e, dessa forma, indica o melhor raio de influência. Esta análise está disponível no software ArcGis® 10.5.23,24 (STOPKA, et al 2017; ZHENG; YANG; WANG, 2017). Dessa forma, foi gerado um mapa temático da distribuição da densidade dos casos da comorbidade TB-DM, segundo endereço de residência no software ArcGIS 10.5.

A seguir, aplicou-se a técnica de análise espacial denominada varredura. Foram construídas planilhas contendo os centroides, a população e os casos. Essas informações foram utilizadas na procura dos aglomerados e no cálculo do risco relativo, o qual foi utilizado o programa SaTScan 9.2 e o modelo discreto de Poisson.

A técnica de varredura, desenvolvida por Kulldorff e Nagarwalla (1995), foi empregada com o objetivo de detectar os aglomerados no espaço. Para a análise, foram consideradas duas hipóteses: a hipótese nula (H_0), de que não há aglomerado nas regiões ou áreas do município de Imperatriz, ou seja, todos os indivíduos da população teriam a mesma probabilidade de apresentarem a comorbidade TB-DM, e a hipótese alternativa (H_1), que é a região z um aglomerado, portanto, os indivíduos de uma determinada área teriam maior probabilidade de apresentarem a comorbidade TB-DM do que as demais.

Foram adotadas as seguintes condições para a referida análise: não sobreposição geográfica dos aglomerados; o tamanho máximo do aglomerado igual a 50% da população exposta, o aglomerado com formato circular e 999 replicações.

A técnica de varredura espacial foi processada controlando-se a ocorrência dos casos de TB-DM pelo tamanho da população dos setores censitários, por sua distribuição etária e de acordo com o sexo, além de tentativas de detecção de aglomerados de altos e baixos riscos relativos. O teste de significância, dos aglomerados identificados, foi baseado na comparação entre as estatísticas de teste de razão de verossimilhança contra uma distribuição nula obtida de acordo com a simulação de Monte Carlo (KULLDORFF; NAGARWALLA, 1995).

Referente ao modelo discreto de Poisson, este indica o risco relativo (RR) que permite comparar informações de áreas distintas, padronizando-as e retirando o efeito das diferentes populações, retratando, portanto, a intensidade da ocorrência de um determinado fenômeno com relação à região de estudo. Foram considerados os aglomerados estatisticamente significativos aqueles com o valor de $p < 0,005$ ($\alpha < 0,05$). Os mapas temáticos desta análise também foram construídos utilizando-se o programa ArcGIS 10.5.

4.5 Aspectos Éticos

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Maranhão – UFMA, de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa em Seres Humanos da Resolução nº 466/2012 e da Resolução 510/2016, sob parecer nº 3.673.066, emitido em 08 de novembro de 2019 (Anexo B).

5 RESULTADOS

Os resultados deste estudo deram origem a dois artigos, o primeiro intitulado “Tendência e fatores associados à comorbidade tuberculose-diabetes mellitus em um município do Nordeste brasileiro”, submetido à Revista Brasileira de Enfermagem (REBEN), e o segundo “Territórios vulneráveis à ocorrência da comorbidade tuberculose-diabetes mellitus em cenário do nordeste brasileiro” que será submetido na revista *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. As normas das revistas encontram-se nos Anexos C e D, respectivamente. Os artigos estão apresentados na íntegra a seguir.

5.1 Artigo 1



ARTIGO ORIGINAL

Tendência e fatores associados à comorbidade tuberculose-diabetes *mellitus* em um município do Nordeste brasileiro

RESUMO

Objetivo: Identificar a tendência e os fatores associados à comorbidade tuberculose-diabetes *mellitus* em Imperatriz, Maranhão. **Métodos:** Estudo epidemiológico de séries temporais, realizado em um município do Nordeste brasileiro. A população foi constituída pelos casos de tuberculose com agravo associado ao diabetes *mellitus* notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação entre 2009 e 2018. Determinou-se a prevalência e tendência da comorbidade utilizando regressões de Prais-Winsten. Para identificar os fatores associados, empregou-se regressão de Poisson. **Resultados:** A prevalência variou de 3,23% em 2014 para 19,51% em 2018, com média de 11,5% para o período, apresentando tendência crescente. As faixas etárias de 30 a 59 anos e ≥ 60 anos, escolaridade < 8 anos e forma clínica da tuberculose pulmonar foram fatores de risco para a comorbidade. **Conclusões:** A tendência crescente da comorbidade e seus fatores associados alertam para a necessidade de aperfeiçoamento do atendimento nos níveis de atenção à saúde.

Descritores: Tuberculose; Diabetes *Mellitus*; Comorbidade; Prevalência; Monitoramento Epidemiológico.

Descriptors: Tuberculosis; Diabetes mellitus; Comorbidity; Prevalence; Epidemiological Monitoring.

Descriptores: Tuberculosis; Diabetes mellitus; Comorbilidad; Prevalencia; Monitoreo Epidemiológico.

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB), principal causa de morte por doença infecciosa em todo o mundo, é provocada por um único agente infeccioso denominado *Mycobacterium tuberculosis*, transmitido por meio das vias aéreas superiores e que atinge principalmente os pulmões⁽¹⁾. Apresenta, ainda, índices elevados de morbimortalidade, sobretudo em países com maiores desigualdades sociais⁽²⁻³⁾.

Dados globais apontaram que 10 milhões de pessoas adoeceram por TB no mundo e 1,4 milhão morreu no ano de 2019⁽¹⁾. O maior risco de adoecimento pela TB ocorre nos dois primeiros anos após o contato inicial com o bacilo, mas ele pode permanecer incubado por várias décadas⁽⁴⁾. Estima-se que um quarto da população mundial esteja infectada com o agente etiológico da TB⁽¹⁾, e alguns fatores associados às alterações no sistema imunológico constituem-se como riscos para o desenvolvimento de TB ativa, destacando-se os casos de infecção pelo HIV, doenças e/ou tratamentos imunossupressores, extremos de idade, crianças menores do que 2 anos ou idosos e diabetes *mellitus* (DM)⁴.

Especificamente o DM, doença metabólica de origem multifatorial, responsável por elevar a glicose sanguínea, provoca danos, disfunção e falência de órgãos, como olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos⁽⁵⁻⁶⁾, gerando alterações no sistema imunológico do indivíduo que o tornam mais suscetível a infecções, como a TB⁽⁶⁻⁸⁾.

Nesse contexto, a associação TB-DM tem gerado preocupações quanto ao controle da primeira, visto que o DM contribui para a manutenção do ciclo de infecção. Indivíduos comórbidos apresentam mais chances de complicações e agravos relativos à TB, como a multirresistência ao tratamento, a diminuição das taxas de cura e o aumento das recaídas⁽⁹⁻¹⁰⁾.

Estudos apontam a associação do DM com elevados índices de TB, tendo em vista que países com alta prevalência daquele também apresentam maiores taxas de incidência para TB^(7,11-12). Isso ocorre porque a chance de desenvolvimento da TB é cerca de 1,5 a 3 vezes maior em pacientes com DM do que naqueles sem a doença⁽¹³⁻¹⁴⁾.

Contabiliza-se a alta carga de DM em pacientes com TB ativa no mundo, com prevalência de 15,3%⁽¹⁵⁾, e alta prevalência da comorbidade em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, como Nigéria (9,4%), Etiópia (13,5%) e Índia (25,35%)⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Ainda, tem-se que a prevalência de DM entre pacientes com TB ativa foi impulsionada pela epidemia de DM na população em geral⁽¹⁵⁾.

Nessa perspectiva, destaca-se o Brasil, quinto país no mundo com maior número de indivíduos com DM⁽¹⁹⁾ e que está na lista da Organização Mundial da Saúde (OMS) entre os 30 países de alta carga de TB⁽¹⁾ — no país, o percentual de pessoas com TB que apresentaram

DM aumentou de 5,5% para 7,7% nos anos de 2009 a 2017⁽²⁰⁾. Diante desse panorama epidemiológico, percebe-se a necessidade de ações direcionadas ao controle da comorbidade, tendo em vista que os impactos sociais e econômicos e os agravos à saúde são maiores quando essas doenças estão associadas⁽²¹⁾.

O DM está entre os cinco principais fatores de risco para desenvolvimento e mortalidade da TB, de modo que o monitoramento de sua prevalência constitui estratégia para redução da carga de TB no mundo, justificando a utilização de dados sobre a prevalência de DM em pacientes com TB para o planejamento de cuidado voltado à comorbidade⁽¹⁾. Informações sobre características sociodemográficas e clínico-epidemiológicas dos casos da comorbidade TB-DM e sua tendência são relevantes, pois constituem ferramentas que auxiliam no manejo clínico adequado entre ambas as enfermidades, o qual ainda é pouco compreendido entre os profissionais da saúde^(6,8).

Uma revisão integrativa da literatura⁽²²⁾ demonstrou que a alta prevalência de DM coopera para o aumento dos casos de TB, tendo influência sobre sua gravidade e provocando sintomas mais severos da doença. Os pacientes comórbidos, em sua maioria, apresentam idade avançada, sexo feminino e renda familiar baixa. Dos 16 estudos elegíveis, apenas 6 foram realizados no Brasil, e nenhum deles abordou cenário endêmico do Nordeste brasileiro, região cujos indicadores socioeconômicos e operacionais da TB demandam um olhar especial por parte dos sistemas e serviços de saúde⁽²³⁾.

Além das condições socioeconômicas desfavoráveis que apresentam forte relação com a TB, fatores como urbanização, estilo de vida sedentário, excesso de peso, crescimento e envelhecimento populacional têm impacto na maior prevalência de doenças crônicas, como o DM. Essa convergência de fatores favorece o desenvolvimento da TB, tornando essa doença uma prioridade para saúde pública mundial⁽²⁴⁻²⁵⁾, desvelando-se a necessidade de explorar e avançar no conhecimento da realidade epidemiológica dos casos da comorbidade TB-DM.

OBJETIVO

Identificar a tendência e os fatores associados à comorbidade tuberculose-diabetes *mellitus* em Imperatriz, Maranhão.

MÉTODOS

Aspectos éticos

Atendendo aos preceitos éticos da pesquisa, esta investigação foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Maranhão (UFMA).

Desenho, período e local do estudo

Trata-se de um estudo epidemiológico de séries temporais⁽²⁶⁾, norteado pela ferramenta STROBE, realizado no período de 2009 a 2018, em Imperatriz, Maranhão, Região Nordeste do Brasil. Localizado no sudoeste do estado do Maranhão, a 626 km da capital São Luís, o município possui área territorial de 1.368,988 km² e população estimada em 258.016 habitantes, sendo mais de 94% dela residente em área urbana⁽²⁷⁾. É considerado o segundo maior centro populacional e polo comercial e de serviços do estado⁽²⁸⁾. Para o enfrentamento da TB no Brasil, desde 2017 foram definidos cenários a serem trabalhados nos próximos anos que tivessem relação com a meta de redução da incidência da doença no Brasil. O município em questão está inserido no cenário 2.3, caracterizado pelos indicadores socioeconômicos e operacionais menos favorecidos^(23,29), apresentando, durante o período deste estudo, média de incidência de TB de 25,8/100 mil habitantes⁽³⁰⁾.

População ou amostra; critérios de inclusão e exclusão

No estudo, foram incluídos todos os casos de TB com agravo associado de DM registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) no período compreendido entre janeiro de 2009 e dezembro de 2018, no município de Imperatriz. Foram excluídos os casos com erro de diagnóstico e aqueles em que não foi assinalada a variável “comorbidade TB-DM”.

Protocolo do estudo

A coleta de dados ocorreu em novembro de 2019 por meio da extração das variáveis via SINAN, do Serviço de Vigilância em Saúde (SVS) da Unidade Gestora Regional de Saúde de Imperatriz (UGRSI). Para caracterização dos casos em âmbito individual, variáveis referentes aos dados de notificação individual (idade, sexo, raça/cor e escolaridade), residência (zona) e complementares do caso (forma clínica, baciloscopia de escarro, radiografia do tórax e cultura de escarro) foram obtidas das fichas de notificação compulsória da TB.

Análise dos resultados e estatística

Realizou-se, inicialmente, análise descritiva das variáveis sociodemográficas e clínico-epidemiológicas por meio da determinação de frequências absolutas e relativas. Definiu-se a prevalência em valores percentuais da comorbidade TB-DM a cada ano,

dividindo-se o número de casos de pacientes com a comorbidade pelo número de casos existentes de TB. Determinou-se, ainda, a prevalência média para o período, levando-se em consideração a somatória das prevalências para o período, dividida por 10, referente ao período de estudo (dez anos).

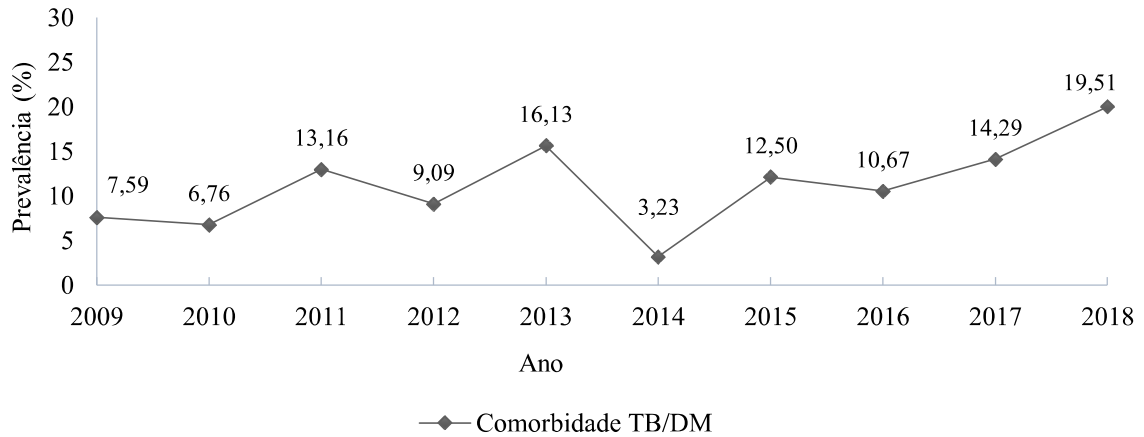
Para a análise de tendência da prevalência entre os anos de 2009 e 2018, foram utilizadas regressões de Prais-Winsten, considerando-se a autocorrelação em séries temporais⁽³¹⁾. Para a taxa de incremento anual (TIA) e respectivos intervalos de confiança, empregou-se o cálculo proposto por Antunes⁽³²⁾. Com base nesses parâmetros, a TIA foi classificada como crescente, estável, ou decrescente, sendo que o valor de p não significativo resultou em tendência de estabilidade (aceitando-se a hipótese nula de que a taxa de prevalência não se modificou ao longo dos anos), e os valores de p significantes resultaram em classificação de tendência de crescimento (TIA positiva) e tendência de diminuição (TIA negativa).

Com o intuito de identificar os fatores associados à comorbidade TB-DM, adotaram-se modelos de regressão de Poisson com ajuste robusto da variância⁽³³⁻³⁴⁾. As variáveis sociodemográficas e clínico-epidemiológicas que apresentaram valor de $p \leq 0,20$ foram incluídas no modelo ajustado. As razões de prevalências (RP) e os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) foram estimados diretamente pelos coeficientes de regressão do modelo. Nessa ocasião, os dados ignorados foram excluídos. Os dados foram tabulados em planilhas do Microsoft Office Excel[®] 2019, e os testes foram realizados no programa IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versão 24.0, a 5% de significância.

RESULTADOS

No período compreendido entre 2009 e 2018, foram notificados 721 casos de TB, dos quais 81 estiveram associados ao DM; e, em 15 dos casos de TB, a variável de comorbidade TB-DM não foi devidamente preenchida.

A prevalência variou de 3,23% em 2014 a 19,51% em 2018, com média de 11,29% em todo o período avaliado. Observou-se aumento na prevalência da comorbidade no decorrer dos dez anos, visto que o percentual foi de 7,59% em 2009 para 19,51% em 2018 (Figura 1). Além disso, a prevalência da TB-DM apresentou tendência crescente ao longo dos anos, com taxa anual de incremento de 21,6% ($p = 0,048$) (Quadro 1).



Nota: TB - tuberculose; DM - diabetes *mellitus*.

Figura 1 – Prevalência da comorbidade tuberculose-diabetes *mellitus* no período de 2009 a 2018 — Imperatriz, Maranhão, Brasil.

Quadro 1 – Tendência da prevalência da comorbidade tuberculose-diabetes *mellitus* entre os anos de 2009 a 2018 — Imperatriz, Maranhão, Brasil, 2009 a 2018

Período	Taxa de Incremento Anual (%)	IC95%		R ²	Valor de p*	Situação
		Inferior	Superior			
2009-2018	21,6	-27,3	103,3	0,0449	0,048	Crescente

Nota: *Regressão de Prais-Winsten ($p < 0,05$); IC95% - intervalo de 95% de confiança; R² - coeficiente de determinação.

Quanto à caracterização sociodemográfica dos casos com comorbidade, a maioria dos indivíduos era do sexo masculino (n = 50; 61,73%), com idade ≥ 60 anos (n = 37; 45,68%), raça/cor parda (n = 47; 58,02%), escolaridade ≤ 8 anos de estudo (n = 53; 65,43%) e residentes na zona urbana (n = 80; 98,77%). Houve predomínio da forma clínica pulmonar da TB (n = 79; 97,54%), com alterações pulmonares na radiografia de tórax (n = 72; 88,90%) e baciloscopia de escarro positiva (n = 46; 56,80%). Destacaram-se, ainda, variáveis-resposta de escolaridade ignorada (n = 16; 19,76%) e cultura de escarro não realizada (n = 72; 88,89%) (Tabela 1).

Tabela 1 – Descrição das características sociodemográficas e clínico-epidemiológicas dos casos de comorbidade tuberculose-diabetes *mellitus* — Imperatriz, Maranhão, Brasil, 2009 a 2018

Variáveis	Comorbidade TB-DM	
	Sim n (%)	Não n (%)
Sexo		
Feminino	31 (38,27)	236 (37,76)
Masculino	50 (61,73)	389 (62,24)
Idade (anos)		

0-19	1 (1,23)	59 (9,44)
20-39	13 (16,05)	271 (43,36)
40-59	30 (37,04)	180 (28,80)
≥ 60	37 (45,68)	115 (18,40)
Raça/cor		
Amarela	2 (2,47)	12 (1,92)
Preta	12 (14,81)	79 (12,64)
Branca	20 (24,70)	142 (22,72)
Parda	47 (58,02)	383 (61,28)
Indígena	0 (0,00)	4 (0,64)
Ignorada	0 (0,00)	5 (0,80)
Escolaridade (anos)		
> 8	11 (13,58)	197 (31,52)
≤ 8	53 (65,43)	313 (50,08)
Ignorada	16 (19,76)	99 (15,84)
Não se aplica	1 (1,23)	16 (2,56)
Zona de residência		
Rural	0 (0,00)	9 (1,44)
Urbana	80 (98,77)	606 (96,96)
Ignorada	1 (1,23)	10 (1,60)
Forma clínica		
Pulmonar + extrapulmonar	1 (1,23)	11 (1,76)
Extrapulmonar	1 (1,23)	68 (10,88)
Pulmonar	79 (97,54)	546 (87,36)
Radiografia		
Normal	1 (1,23)	20 (3,20)
Suspeita	72 (88,90)	505 (80,80)
Outra patologia	1 (1,23)	10 (1,60)
Não realizada	7 (8,64)	86 (13,76)
Ignorada	0 (0,00)	4 (0,64)
Baciloscopia de escarro		
Negativa	24 (29,63)	189 (30,24)
Positiva	46 (56,80)	271 (43,36)
Não realizada	10 (12,34)	155 (24,80)
Não se aplica	1 (1,23)	10 (1,60)
Cultura de escarro		
Positiva	2 (2,47)	18 (2,88)
Negativa	7 (8,64)	50 (8,00)
Em andamento	0 (0,00)	2 (0,32)
Não realizada	72 (88,89)	555 (88,80)
Total	81,00	625,00

Nota: TB - tuberculose; DM - diabetes *mellitus*.

Na análise bruta, as variáveis que apresentaram associações significantes para comorbidade TB-DM foram idade, faixas etárias de 40 a 59 anos e ≥ 60 anos, escolaridade < 8 anos, raça/cor parda e baciloscopia positiva. Na análise ajustada, as faixas etárias de 30 a 59 anos (RP = 1,50; IC95% 1,38-1,72) e ≥ 60 anos (RP = 2,00; IC95% 1,89-2,21), escolaridade <

8 anos (RP = 2,05; IC95% 1,93-2,19) e forma clínica da TB pulmonar (RP = 1,49; IC95% 1,36-1,69) foram as variáveis que aumentaram as chances para a ocorrência da comorbidade TB-DM (Tabela 2).

Tabela 2 – Análise de regressão de Poisson bruta e ajustada das características sociodemográficas e clínico-epidemiológicas dos casos de comorbidade tuberculose-diabetes *mellitus* — Imperatriz, Maranhão, Brasil, 2009 a 2018

Variáveis	Comorbidade TB-DM			
	RP bruta (IC95%)	Valor de <i>p</i> *	RP ajustada (IC95%)	Valor de <i>p</i> *
Sexo				
Feminino	1	-	-	-
Masculino	1,00 (0,96-1,03)	0,93	-	-
Idade (anos)				
0-19	1	-	1	-
20-39	1,00 (0,97-1,06)	0,26	1,04 (0,99-1,08)	0,09
40-59	1,27 (1,20-1,34)	< 0,001**	1,50 (1,38-1,72)	< 0,001**
≥ 60	1,51 (1,39-1,78)	< 0,001**	2,00 (1,89-2,21)	< 0,001**
Raça/cor				
Indígena	1	-	1	-
Amarela	1,15 (0,96-1,39)	0,23	1,14 (0,94-1,39)	0,19
Preta	1,01 (0,93-1,05)	0,21	1,09 (0,99-1,21)	0,19
Branca	1,14 (0,97-1,19)	0,25	1,08 (0,97-1,16)	0,17
Parda	1,10 (1,03-1,15)	0,04**	1,06 (0,96-1,14)	0,08
Escolaridade (anos)				
> 8	1	-	1	-
≤ 8	1,60 (1,55-1,655)	< 0,001**	2,05 (1,93-2,19)	0,02**
Forma clínica				
Pulmonar + extrapulmonar	1	-	-	-
Extrapulmonar	0,93 (0,80-1,10)	0,40	-	-
Pulmonar	1,22 (1,11-1,37)	0,09	1,49 (1,36-1,69)	0,02**
Radiografia				
Normal	1	-	-	-
Suspeita	1,08 (0,98-1,19)	0,28	-	-
Outra patologia	1,04 (0,86-1,27)	0,66	-	-
Não realizada	1,03 (0,92-1,14)	0,62	-	-
Baciloscopia de escarro				
Não realizada	1	-	1	-
Negativa	1,05 (0,99-1,11)	0,27	1,03 (0,96-1,10)	0,39
Positiva	1,09 (1,03-1,15)	0,02**	1,08 (1,01-1,15)	0,18
Cultura de escarro				
Positiva	1	-	-	-
Negativa	1,02 (0,94-1,11)	0,60	-	-
Não realizada	1,02 (0,99-1,04)	0,24	-	-

Nota: *Qui-quadrado de Wald; **Significância estatística - RP bruta $p \leq 0,20$; RP ajustada $p < 0,05$; TB - tuberculose; DM - diabetes *mellitus*; RP - razão de prevalência; IC95% - intervalo de 95% de confiança.

DISCUSSÃO

O objetivo foi identificar a tendência e os fatores associados à comorbidade TB-DM em Imperatriz, Maranhão. Dessa forma, observou-se que a prevalência da TB-DM no município apresentou tendência significativamente crescente entre os anos de 2009 e 2018. Ao investigar a tendência da prevalência do DM de forma isolada, um estudo realizado no Brasil, no período de 1980 a 2014, apontou aumento progressivo do DM ao longo do tempo⁽³⁵⁾. Em Taiwan, durante o período de 2000 a 2010, as prevalências de DM entre pacientes com TB aumentaram progressivamente de 21,6% para 31,5%, com taxa média de 27,9%⁽³⁶⁾, demonstrando que, em países nos quais a prevalência do DM é crescente, a TB tem se mantido um problema de saúde⁽²⁴⁾.

Corroborando tais achados, estudos realizados nos Estados Unidos⁽³⁷⁾ e na Espanha⁽³⁸⁾ também mostraram aumento na prevalência da comorbidade ao longo do tempo. Em países como os Estados Unidos, embora o número de casos de TB venha diminuindo, a prevalência de DM como comorbidade relatada entre adultos com TB aumentou de forma constante, devido à alta prevalência de DM⁽³⁷⁾.

A prevalência de DM aumentou mais rapidamente em países de baixa e média renda, o que gerou impacto nos índices das doenças transmissíveis, visto que a disfunção imunológica provocada pelo DM está relacionada à alta suscetibilidade de infecções, incluindo a infecção por TB⁽³⁹⁾. Esse resultado pode ser explicado porque a disglucemia, definida como anormalidade nos níveis de glicose no sangue, prejudica a resposta imunológica dos indivíduos, aumentando a probabilidade de pacientes diabéticos e pré-diabéticos terem TB latente, quando comparados àqueles sem DM, e, além disso, facilita a infecção primária por TB ou a reativação da TB latente⁽³⁹⁾.

A média de 11,29% da prevalência da comorbidade TB-DM detectada durante o período avaliado foi maior em relação a outros estudos realizados no Brasil, que indicaram prevalência de 6,0%⁽⁴⁰⁾ e 7,2%⁽²⁴⁾. Uma revisão sistemática com metanálise realizada para estimar a prevalência de diabetes entre pacientes com TB em nível global, regional e nacional demonstrou que a prevalência da comorbidade foi de 15,3% em nível global, e o Brasil apresentou média de 7,2%, variando entre 3,3% e 33,1% nos estudos realizados em âmbito nacional⁽¹⁵⁾. Os achados desta investigação revelaram resultados superiores aos da média nacional, mas estiveram dentro da variação de taxas encontradas no país.

Considerando-se, ainda, a prevalência global, outro estudo apresentou resultado semelhante, com média aproximada de 16%, variando entre 1,9% e 45% até o ano de 2016, sendo reportada em diversos países⁽⁴¹⁾. Estudos realizados no México (33%)⁽¹¹⁾ e no Paraguai (6,2%)⁽⁴²⁾ são exemplo da variabilidade da prevalência em determinados cenários, que pode

ser ocasionada pela diversidade econômica, demográfica, geográfica e epidemiológica inerente a determinadas populações, resultando na heterogeneidade da distribuição da comorbidade pelo mundo⁽⁴²⁻⁴³⁾.

Essas acentuadas diferenças entre as taxas de prevalência da comorbidade podem ser explicadas pela variação na taxa de prevalência de DM na população em geral dos respectivos países^(15,41) e também pela forma como os dados são coletados, já que são utilizados diferentes métodos de rastreamento do DM. Em alguns estudos, o rastreio foi realizado por meio de dados primários, coletados pelo monitoramento da glicemia capilar e da hemoglobina glicada (HbA1c) durante a internação hospitalar do paciente ou realização de exames de triagem^(8,15). Outros trabalhos utilizaram informações obtidas de dados secundários por meio dos sistemas de informação nacional, a exemplo das investigações realizadas no Brasil que utilizaram o SINAN^(21,40).

A prevalência estimada neste estudo se baseou em dados secundários e, portanto, pode se apresentar inferior à relatada em pesquisas que avaliaram progressivamente a comorbidade e utilizaram métodos para diagnosticar o DM em todos os pacientes com TB^(8,42). Apesar de este estudo não ter feito tal investigação, existe a possibilidade de que, até o momento da notificação da TB, os pacientes não tenham sido submetidos a exames para detecção do DM. Esse fato pode ter influenciado diretamente a prevalência da comorbidade indicada no ano de 2014 (3,23%), que apresentou queda acentuada, seguida de expressivo aumento em 2015 (12,50%). Sobre isso, a literatura aponta que a prevalência da comorbidade é maior quando são realizados exames de rastreio do DM no momento do diagnóstico da TB^(36,43).

Um estudo que determinou a prevalência de DM entre pacientes recém-diagnosticados com TB indicou que, ao se rastreamos cerca de 31 pacientes com TB sem história de DM, um caso de DM recém-diagnosticado poderia ser encontrado⁽³⁶⁾; ao se investigar a prevalência da TB pulmonar de quatro países endêmicos, identificou-se que dois terços dos pacientes com DM já tinham diagnóstico prévio de DM; o terço restante foi determinado no momento do diagnóstico de TB⁽⁴³⁾.

Uma pesquisa que relacionou dados do SINAN-TB e do Sistema de Gestão Clínica de Hipertensão Arterial e Diabetes *Mellitus* da Atenção Básica (SISHIPERDIA) mostrou discordâncias nos registros, visto que 3.181 casos da comorbidade não estavam com o campo de agravo associado ao DM assinalado no SINAN-TB, evidenciando casos da comorbidade que não são notificados⁽²¹⁾, fato que também pode ter repercutido na variação da prevalência no cenário sob investigação.

Nessa perspectiva, emerge a necessidade de realização de triagem pelo serviço de Atenção Primária à Saúde (APS) em pacientes com TB para identificação dos casos de DM não diagnosticados previamente, pois torna-se essencial para um melhor monitoramento e controle da comorbidade, favorecendo a implantação de ações voltadas ao manejo integrado das doenças^(8,41).

Tratando-se das variáveis sociodemográficas e clínico-epidemiológicas dos casos de TB-DM, os dados obtidos na presente investigação corroboram os de outros estudos, em que a população também foi composta, em sua maioria, por indivíduos do sexo masculino, com idade avançada, raça/cor parda e com baixo grau de escolaridade^(6,8,40). Ademais, outras pesquisas também apresentaram similaridades nos aspectos clínicos, nos quais os casos foram caracterizados como novos, portadores da forma clínica pulmonar da TB⁽⁶⁾, apresentando alterações pulmonares na radiografia de tórax e baciloscopia de escarro positiva^(9,38).

Referente à associação da comorbidade com os fatores sociodemográficos, observou-se, nesta investigação, que o risco de apresentar a comorbidade foi potencializado com o aumento da idade, chegando a ser duas vezes maior em pessoas com idade igual a superior a 60 anos. Um estudo realizado no Brasil demonstrou que o risco foi cerca de 12 vezes maior nas faixas etárias de 40 a 59 anos e 17,5 vezes maior na idade acima dos 60 anos⁽²⁴⁾. Em outros cenários pelo mundo, a idade avançada (≥ 60 anos) também foi apontada como fator associado ao desenvolvimento da TD/DM^(7,9,12).

Torna-se importante frisar que, apesar de a TB ser mais comum em adultos jovens, a população idosa continua sendo a mais atingida pelo DM tipo 2, e a ocorrência da TB na faixa etária acima de 40 anos coincide com o adoecimento do DM, o que torna a meia-idade e a idade avançada fatores de risco para a ocorrência dessa comorbidade^(7,14). Essa relação pode ser atribuída às alterações fisiológicas que afetam as funções do sistema imune e metabólico com o avançar da idade, deixando o organismo do indivíduo suscetível tanto para infecções quanto para ocorrência de doenças crônicas não transmissíveis⁽⁴¹⁾.

Além disso, as alterações da função pulmonar e no *clearance* mucociliar em pessoas de idade avançada, associadas à vulnerabilidade imunológica causada pelo DM, favorecem o desenvolvimento da TB⁽¹⁴⁾. O DM e o processo fisiológico de envelhecimento reduzem sinergicamente os níveis de interferon-gama, prejudicando a imunidade mediada por células que contribuem para a ativação da TB latente de longa data⁽³⁷⁾.

Nesta pesquisa, os indivíduos com até oito anos de estudo tiveram duas vezes mais chances de apresentar a comorbidade. Assim como evidenciado na literatura^(14,21,24), os

achados revelaram que a comorbidade esteve relacionada às condições socioeconômicas desfavoráveis, atingindo aqueles que estão em vulnerabilidade social⁽⁷⁾.

O baixo grau de escolaridade está associado a uma maior prevalência tanto da TB⁽⁴⁴⁾ quanto do DM⁽⁴⁵⁾. Isso ocorre devido às limitações no acesso às informações e à não compreensão das patologias, acarretando ocorrência de DM e maior transmissibilidade da TB. Ademais, a escolaridade é utilizada como indicador socioeconômico; portanto, o risco de adoecimento também pode estar relacionado à dificuldade de acesso aos serviços de saúde e à ineficácia de medidas preventivas^(44,46).

Ainda, evidencia-se que o abandono da terapia, a resistência medicamentosa e, conseqüentemente, a falha no tratamento podem estar relacionados aos poucos anos de estudos, pois o conhecimento insuficiente das patologias e do seu próprio estado de saúde contribui para uma baixa adesão às medidas terapêuticas⁽⁴⁶⁾. Ademais, quanto menor o grau de escolaridade, melhor deve ser o diálogo entre os profissionais de saúde e doentes para que haja compreensão dos cuidados direcionados ao manejo clínico da comorbidade⁽¹⁴⁾.

Esta investigação também identificou que houve associação da comorbidade TB-DM com a forma clínica da doença, na qual os munícipes tiveram cerca de 1,5 vez mais chances de apresentar TB pulmonar, resultado similar ao de outros estudos^(6,14). Tais achados são resultantes da vulnerabilidade imunológica nos casos de DM, a qual provoca falhas nos mecanismos de defesa pulmonar, ocasionadas pela incapacidade dos macrófagos alveolares em eliminar a infecção micobacteriana e pela diminuição da função mucociliar dos pulmões, sobretudo em indivíduos idosos, favorecendo a manifestação da TB na forma pulmonar, o que influencia diretamente a maior transmissão da doença em pacientes comórbidos⁽⁴⁾.

Limitações do estudo

Como limitações deste estudo, destaca-se que, na ficha do SINAN, o campo agravo associado à TB não é de preenchimento obrigatório, colaborando com a subnotificação da comorbidade. Além disso, as fichas do SINAN-TB apresentam limitações relacionadas à baixa completude de campos nas variáveis de preenchimento essencial, como escolaridade e raça/cor, e referentes ao acompanhamento do tratamento, como realização de baciloscopias. Também, campos relacionados a exames laboratoriais, como o de cultura de escarro, não são atualizados⁽⁴⁷⁾.

Existem deficiências na capacitação dos profissionais para realização dos registros, tendo em vista que alguns percebem o preenchimento das fichas de notificação como tarefa meramente burocrática da vigilância. Desse modo, sugere-se que, além de implementar ações

de educação permanente com os profissionais responsáveis pela notificação, sejam realizados estudos voltados a identificar as lacunas de conhecimento quanto aos registros de vigilância em saúde para guiar as ações que visam melhorar a qualidade dos registros de casos de TB e morbidades concomitantes⁽⁴⁷⁾. Há de se considerar, ainda, a limitação referente ao desenho transversal, que não permite o estabelecimento de relações de causa e efeito.

Contribuições para a área da enfermagem, saúde, ou políticas públicas

Pesquisas que envolvem a vigilância em saúde são de grande relevância para a enfermagem, pois, no decorrer da formação acadêmica, os enfermeiros são preparados para atuar na investigação epidemiológica, encontrando-se na linha de frente do cuidado em saúde e em contato direto com os usuários, famílias, comunidade e equipe multidisciplinar, participando ativamente do processo saúde-doença da população e atuando, assim, na condução das ações em saúde pública⁽⁴⁸⁾.

Além disso, os estudos epidemiológicos se tornam essenciais, visto que o enfermeiro é um dos profissionais responsáveis pelas ações de controle da TB, realizando o trabalho assistencial e de prevenção e promoção da saúde. Tais dados podem servir como instrumentos que auxiliam no gerenciamento e no planejamento de estratégias de saúde direcionadas para o controle dessa enfermidade⁽⁴⁹⁾.

CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos, verificou-se que a prevalência da comorbidade TB-DM apresentou tendência crescente no decorrer do período avaliado. Fatores sociodemográficos e clínico-epidemiológicos, como idade nas faixas etárias de 30 a 59 anos e acima de 60 anos, baixa escolaridade e forma clínica pulmonar da TB, estiveram associados à comorbidade no cenário investigado.

Essa tendência e seus fatores associados alertam para a necessidade de aperfeiçoamento do atendimento nos níveis de atenção à saúde. Os resultados também geram subsídios para o planejamento estratégico da gestão e dos serviços de saúde, contribuindo para o controle da dupla carga das doenças, tendo em vista a implementação de medidas efetivas para o manejo integrado, redução das diferenças de exposição e vulnerabilidade às doenças, bem como introdução de dispositivos que beneficiem as ações intersetoriais e de proteção social.

FOMENTO / AGRADECIMENTO

Pesquisa financiada pela Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão – FAPEMA e pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) — *Finance Code* 001. Agradecemos ao Serviço de Vigilância em Saúde (SVS) da Unidade Gestora Regional de Saúde de Imperatriz (UGRSI), pela concessão dos dados.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2020 [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [cited 2020 Nov 6]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf?ua=1>
2. Harling G, Lima Neto AS, Sousa GS, Machado MM, Castro MC. Determinants of tuberculosis transmission and treatment abandonment in Fortaleza, Brazil. *BMC Public Health*. 2017;17(1):508. doi: 10.1186/s12889-017-4435-0
3. San Pedro AS, Gibson G, Santos JP, Toledo LM, Sabroza PC, Oliveira RM. Tuberculosis as a marker of inequities in the context of socio-spatial transformation. *Rev Saúde Pública*. 2017;51(9). doi: 10.1590/s1518-8787.2017051006533
4. Busatto C, Reis AJ, Valim AR, Nunes LS, Carneiro M, Possuelo LG. Tuberculose ativa versus tuberculose latente: uma revisão de literatura. *J Infec Control [Internet]*. 2015 [cited 2020 Nov 6];4(3):60-4. Available from: <http://www.jic-abih.com.br/index.php/jic/article/view/116>
5. Kumar NP, Sridhar R, Nair D, Banurekha VV, Nutman TB, Babu S. Type 2 diabetes mellitus is associated with altered CD8+ T and natural killer cell function in pulmonary tuberculosis. *Immunology*. 2015;144(4):677-86. doi: 10.1111/imm.12421
6. Lopes BK, Antunes IA, Nepomuceno GK, Cardoso EC, Santos Castro J, Silva LM, et al. Tuberculosis-diabetes comorbidity at the state reference center in sanitary pneumology in Manaus-AM. *Braz J Hea Rev*. 2020;3(4):10807-25. doi: 10.34119/bjhrv3n4-287
7. Leal SB, Araújo GS, Nery JS, Santos CA, Oliveira MG, Barreto ML, et al. Clinical and epidemiological aspects of cases of tuberculosis associated with diabetes in Salvador, Bahia, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017;50(3):408-12. doi: 10.1590/0037-8682-0409-2016
8. Nascimento CV, Soares SM. Co-management of tuberculosis and diabetes: an integrative review. *Rev Panam Salud Publica*. 2019;43:e21. doi: 10.26633/rpsp.2019.21
9. Gil-Santana L, Almeida Júnior JL, Oliveira CA, Hickson LS, Daltro C, Castro S, et al. Diabetes Is Associated with Worse Clinical Presentation in Tuberculosis Patients from Brazil: A Retrospective Cohort Study. *PLoS ONE*. 2016;11(1):e0146876. doi: 10.1371/journal.pone.0146876
10. Leal ML, Maciel EL, Cade NV. Factors associated with tuberculosis in a population of diabetics: A case-control study. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2019;24(9):3247-56. doi: 10.1590/1413-81232018249.30392017
11. Blanco-Guillot F, Castañeda-Cediel ML, Cruz-Hervert P, Ferreyra-Reyes L, Delgado-Sánchez G, Ferreira-Guerrero E, et al. Genotyping and spatial analysis of pulmonary tuberculosis and diabetes cases in the state of Veracruz, Mexico. *PloS One*. 2018;13(3):1-20. doi: 10.1371/journal.pone.0193911
12. Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA. Prevalence and associated factors of diabetes mellitus among tuberculosis patients in South-Eastern Amhara Region, Ethiopia: a cross sectional study. *PloS One*. 2016;11(1):1-15. doi: 10.1371/journal.pone.0147621

13. Hayashi S, Chandramohan D. Risk of active tuberculosis among people with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health*. 2018;23(10):1058-70. doi: 10.1111/tmi.13133
14. Lacerda SN, Silva TC, Araújo PD, Pinto ML, Figueiredo TM. The comorbidity tuberculosis and diabetes mellitus. *Rev Enferm UFPE*. 2016;10(1):239-47. doi: 10.5205/reuol.7901-80479-1-SP.1001sup201607
15. Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, Nkeck JR, Endomba FT, Kaze AD, et al. Global prevalence of diabetes in active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis of data from 2• 3 million patients with tuberculosis. *The Lancet Glob Health*. 2019;7(4):e448-e460. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30487-X
16. Ekeke KN, Ukwaja K, Chukwu JN, Nwafor CC, Meka AO, Egbagbe EE. Screening for diabetes mellitus among tuberculosis patients in Southern Nigeria: a multi-centre implementation study under programme settings. *Sci Rep*. 2017;7:44205. doi: 10.1038/srep44205
17. Tenaye L, Mengiste B, Baraki N, Mulu E. Diabetes Mellitus among adult tuberculosis patients attending tuberculosis clinics in Eastern Ethiopia. *Biomed Res Int*. 2019;2019:7640836. doi: 10.1155/2019/7640836.
18. Pande T, Huddart S, Xavier W, Kulavalli S, Chen T, Pai M, et al. Prevalence of diabetes mellitus amongst hospitalized tuberculosis patients at an Indian tertiary care center: A descriptive analysis. *PloS one*. 2018;13(7): e0200838. doi: 10.1371/journal.pone.0200838
19. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas. Ninth edition 2019 [Internet]. Brussels, Belgium: IDF; 2019 [cited 2020 nov 6]. Available from: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf
20. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2019 [cited 2020 nov 6]. Available from: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf
21. Abreu RG, Rolim LS, Sousa AI, Oliveira MR, Sanchez MN. Tuberculose e diabetes: relacionamento probabilístico de bases de dados para o estudo da associação entre ambas doenças. *Epidemiol Serv Saúde*. 2017;26(2):359-68. doi: 10.5123/s1679-49742017000200013
22. Sousa GG, Pascoal LM, Ferreira AG, Rolim IL, Santos LF, Neto MS. Clinical-epidemiological characterization of tuberculosis/diabetes comorbidity: integrative review. *Rev Enferm UERJ*. 2020;28:e50255. doi: 10.12957/reuerj.2020.50255
23. Brasil. Ministério da Saúde. Brasil livre da tuberculose: plano nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2017 [cited 2020 nov 6]. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/brasil_livre_tuberculose_plano_nacional.pdf
24. Abreu RG, Rolim LS, Sousa AI, Oliveira MR. Tuberculose e diabetes: associação com características sociodemográficas e de diagnóstico e tratamento. Brasil, 2007-2011. *Rev Bras Epidemiol*. 2020;23:e200009. doi: 10.1590/1980-549720200009
25. Pereira SM, Araújo GS, Santos CA, Oliveira MG, Barreto ML. Associação entre diabetes e tuberculose: estudo caso controle. *Rev Saude Publica*. 2016;50:82. doi: 10.1590/S1518-8787.2016050006374
26. Latorre MRDO, Cardoso MRA. Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre os aspectos metodológicos. *Rev. bras. epidemiol*. 2001; 4 (3): 145-152. doi: 10.1590/S1415-790X2001000300002.

27. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Brasil/Maranhão/Imperatriz. Rio de Janeiro: IBGE; 2020 [cited 2020 nov 6]. Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ma/imperatriz/panorama>
28. Leão HC, Valente Júnior AS. Perfil econômico do Maranhão. Informe ETENE [Internet]. 2018 [cited 2020 nov 6]. Available from: https://www.bnb.gov.br/documents/80223/1103955/Ano+3_n3_Set_2018.pdf/06d9f1df-e0be-e671-9852-0b9d436be9ea
29. Brasil. Ministério da Saúde. Panorama da tuberculose no Brasil: diagnóstico situacional a partir de indicadores epidemiológicos e operacionais [Internet]. Brasília, DF : Ministério da Saúde; 2018 [cited 2021 jan 5]. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tuberculose_brasil_indicadores_epidemiologicos_operacionais.pdf
30. Ministério da Saúde. Datasus. Informações de Saúde – TABNET [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2016 [cited 2021 Jan 6]. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>
31. Wooldridge JM. Introductory econometrics: a modern approach. 4. ed. Mason: South Western; 2009.
32. Antunes JL. Mortalidade por câncer e desigualdade social em São Paulo. São Paulo. Tese – Universidade de São Paulo; 2005.
33. Barros AJ, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol.* 2003;3:21. doi: 10.1186/1471-2288-3-21
34. Zou G. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol.* 2004;159(7):702-6. doi: 10.1093/aje/kwh090
35. Curreau FV, Teló GH, Souza MS, Côpes FS, Schaan BD. Prevalence of diabetes mellitus in Brazil: a systematic review with meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2015;11:7. doi: 10.1186/s13098-016-0181-1
36. Ko PY, Lin SD, Tu ST, Hsieh MC, Su SL, Hsu SR, et al. High diabetes mellitus prevalence with increasing trend among newly-diagnosed tuberculosis patients in an Asian population: A nationwide population-based study. *Prim Care Diabetes.* 2016;10(2):148-55. doi: 10.1016/j.pcd.2015.09.005
37. Armstrong LR, Kammerer JS, Haddad MB. Diabetes mellitus among adults with tuberculosis in the USA, 2010-2017. *BMJ DRC.* 2020;8:e001275. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001275
38. Moreno-Martínez A, Casals M, Orcau A, Gorrindo P, Masdeu E, Cayla, JA. Factors associated with diabetes mellitus among adults with tuberculosis in a large European city, 2000–2013. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(12):1507-12. doi: 10.5588/ijtld.15.0102
39. Ayelign B, Negash M, Genetu M, Wondmagegn T, Shibabaw T. Immunological impacts of diabetes on the susceptibility of mycobacterium tuberculosis. *J Immunol Res.* 2019. doi: 10.1155 / 2019/6196532
40. Evangelista MS, Maia R, Toledo JP, Abreu RG, Barreira D. Tuberculosis associated with diabetes mellitus by age group in Brazil: a retrospective cohort study, 2007-2014. *Braz J Infect Dis.* 2020;24(2):130-6. doi: 10.1016/j.bjid.2020.03.005
41. Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA. Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: a systematic review. *PloS One.* 2017;12(4):1-25. doi: 10.1371/journal.pone.0175925
42. Céspedes C, López L, Aguirre S, Mendoza-Ticona A. Prevalence of comorbidity tuberculosis-diabetes mellitus in Paraguay, 2016 and 2017. *Rev Panam Salud Publica.* 2019;43:e105. doi: 10.26633/RPSP.2019.105. Spanish.

43. Ugarte-Gil C, Bacht A, Katharina R, Anca LR, Raspati CK, Stephanus TM, et al. Diabetes Mellitus Among Pulmonary Tuberculosis Patients From 4 Tuberculosis-endemic Countries: The TANDEM Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;70(5):780-8. doi: 10.1093/cid/ciz284
44. Fontes GJ, Silva TG, Sousa JC, Feitosa AD, Silva ML, Bezerra AL, et al. Perfil epidemiológico da tuberculose no Brasil no período de 2012 a 2016. *REBES*. 2019;9(1):19-26. doi: 10.18378/rebes.v9i1.6376
45. Flor LS, Campos MR. The prevalence of diabetes mellitus and its associated factors in the Brazilian adult population: evidence from a population-based survey. *Rev Bras Epidemiol*. 2017;20(1):16-29. doi: 10.1590/1980-5497201700010002
46. Rodrigues WM, Mello AG. Tuberculosis and schooling: a literature review. *RIAI*. 2018;4(2). doi: 10.17561/riai.v4.n2
47. Canto VB, Nedel FB. Completeness of tuberculosis records held on the Notifiable Health Conditions Information System (SINAN) in Santa Catarina, Brazil, 2007-2016. *Epidemiol Serv Saúde*. 2020; 29(3): e2019606. doi: 10.5123/s1679-49742020000300020
48. Allgayre MF, Ely KZ, Freitas GH, Valim AR, Gonzales RI, Krug SB, et al. Tuberculosis: health care and surveillance in prisons. *Rev Bras Enferm*. 2019;72(5):1304-10. doi: 10.1590/0034-7167-2018-0260
49. Martellet MG, Siqueira TC, Tavernard GL, Orfão NH. Performance of nurses on tuberculosis in Primary Health Care: a literature review. *J Infec Control*. 2020;10(2). doi: 10.17058/jaic.v10i2.13874

5.2 Artigo 2

TERRITÓRIOS VULNERÁVEIS À OCORRÊNCIA DA COMORBIDADE TUBERCULOSE-DIABETES MELLITUS NO NORDESTE BRASILEIRO

RESUMO

Introdução: A análise espacial da comorbidade tuberculose-diabetes mellitus possibilita visualizar o contexto de saúde dos indivíduos acometidos e colaborar na implementação de políticas públicas específicas. Objetivou-se analisar os territórios vulneráveis à ocorrência da comorbidade tuberculose-diabetes mellitus em município do nordeste brasileiro utilizando técnicas de análise espacial.

Métodos: estudo ecológico, realizado em Imperatriz, Maranhão, Brasil. Utilizou-se os casos de tuberculose associados ao agravo diabetes mellitus, notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação entre 2009 e 2018. Foram aplicadas as técnicas de análise de densidade de pontos (estimativa de Kernel) e de varredura espacial, para identificação das áreas de maior ocorrência e detecção de aglomerados espaciais dos casos.

Resultados: verificou-se uma distribuição espacial heterogênea, variando de 0,00 a 4,12 casos/km² e a análise de varredura espacial revelou três aglomerados espaciais de alto risco e estatisticamente significantes ($p < 0,05$), envolvendo onze setores censitários estritamente urbanos que apresentaram risco relativo (RR) de 4,00 (IC95%= 2,60 – 6,80), 5,10 (IC95%= 2,75 – 7,30) e 6,10 (IC95%= 3,21 – 8,92), indicando que a população residente nessas áreas apresentou maior risco para ocorrência da comorbidade tuberculose-diabetes mellitus.

Conclusão: a maior concentração de casos, bem como os aglomerados de risco estiveram presentes em áreas de maior circulação de pessoas e vulneráveis do ponto de vista socioeconômico e ambiental. Tais achados podem subsidiar intervenções de saúde pública destinadas a reduzir as disparidades e desigualdades sociais no território.

Descritores: Tuberculose, Diabetes Mellitus, Comorbidade, Análise Espacial, Sistemas de Informação Geográfica.

Introdução

Tuberculose (TB) e diabetes mellitus (DM) são problemas globais de saúde que guardam relação consigo. Uma revisão sistemática com metanálise evidenciou que pessoas com DM possuem de 1,5 a 3,5 mais chances de desenvolver TB ativa, sendo esse risco variável em função de características geográficas, tipo de abordagem diagnóstica e renda da população, denotando que a epidemia de DM pode ter impacto no aumento de incidência de TB ativa no mundo.¹

Contabilizou-se que, em 2019, cerca de 10 milhões de pessoas adoeceram por TB em todo o mundo, destes, 0,35 milhões de casos foram atribuídos ao DM.² Supõe-se que o número de pacientes com comorbidade TB-DM seja maior do que o número de pacientes com coinfeção TB-HIV.³ A International Diabetes Federation (IDF) estimou que o número de pessoas vivendo com DM em todo o mundo aumentará de 463 milhões em 2019 para 700 milhões em 2045,⁴ o que pode gerar impacto nas taxas de morbimortalidade por TB.¹ Portanto, a extensão da epidemia de DM está colocando em risco o objetivo global do fim da TB até 2050.⁴

A associação TB-DM era bastante conhecida na primeira metade do século XX até a descoberta da insulina para controle do DM e o uso de antibióticos para cura da TB⁵. Nos últimos anos, essa associação reemergiu e o rápido crescimento da epidemia de DM, principalmente em países de baixa e média rendas que tiveram declínio mais lento do que o esperado nas taxas de incidência global de TB, têm causado repercussões aos sistemas e serviços de saúde.^{5,6}

Desenvolver estudos que investiguem a associação da comorbidade TB-DM aos fatores de risco sociais e ambientais presentes em determinado território é desafiador, visto que as abordagens epidemiológicas tradicionais têm uma capacidade limitada para preencher as lacunas relacionadas a essa temática,^{7,8} sendo necessárias novas abordagens, como a utilização de tecnologias de geoprocessamento para compreender os fatores de risco epidemiológicos que envolvem a coexistência de ambas as doenças em determinados territórios.⁹

Dentre as ferramentas utilizadas para controle da comorbidade estão os sistemas de informação geográfica (SIG), considerados úteis para o mapeamento das taxas de doenças por identificarem os fatores de riscos sociais e ambientais e populações susceptíveis aos agravos de saúde.¹⁰ Destacam-se as técnicas de análise espacial com cálculos estatísticos que possibilitam detectar diferenças

significativas entre padrões espaciais e constatar se os casos de doença estão geograficamente agrupados.¹¹

Durante a última década houve um grande desenvolvimento de técnicas para identificar agrupamentos espaciais aplicadas à saúde e a TB destacou-se entre as doenças infectocontagiosas que foram amplamente investigadas por meio de técnicas de análise espacial, com vistas à identificação de áreas com altas taxas de TB (clusters),¹² assim como como a distribuição do DM.¹³ As variações espaciais na associação entre TB-DM e a determinação de áreas de risco para a ocorrência desta comorbidade foram pouco investigadas em todo o mundo.^{8,9}

Uma revisão sobre as características sociodemográficas e indicadores clínicos e epidemiológicos dos casos de TB-DM no mundo apontou, entre os estudos elegíveis, incipiente abordagem acerca da análise espacial dos casos, demonstrando que a comorbidade apresenta distribuição heterogênea com agrupamento molecular e agregação espacial dos pacientes com TB-DM¹⁴. Além disso, a utilização dos SIG permitiu a identificação das áreas de maior risco para ocorrência de TB-DM em Los Angeles, Califórnia, EUA.¹⁵

Nenhum dos estudos efetuados abordou cenários brasileiros, tal como o município de Imperatriz, Maranhão (MA), região nordeste, a qual a TB é considerada endêmica, com elevadas taxas de incidência (24,5 /100.000 habitantes) e mortalidade equivalente a 1,6 óbitos/100.000 habitantes¹⁶, e tem o DM como uma das principais comorbidades associadas à TB.¹⁷ Estudos epidemiológicos e da medicina básica voltados para esclarecer a relação entre tais doenças devem ser incentivados para obtenção de uma visão mais abrangente da saúde dos indivíduos nos distintos contextos em que estão inseridos, bem como, constituem-se ferramentas fundamentais da vigilância em saúde, por fornecerem subsídios para o planejamento e implementação das ações de saúde e de políticas sociais.^{5,6}

O objetivo desse estudo foi analisar os territórios vulneráveis à ocorrência da comorbidade tuberculose-diabetes mellitus em município do nordeste brasileiro utilizando técnicas de análise espacial.

Método

Desenho de estudo

Trata-se de um estudo ecológico, cujas unidades de análise foram todos os setores censitários do município de Imperatriz (MA).

Área de estudo

O município está localizado no sudoeste do Estado do Maranhão a 626 km da capital São Luís, situado na região nordeste do Brasil (figura 1). Possui uma área territorial de 1.368,988km² e uma população estimada em 259.337 habitantes, sendo que 94% destes residem na área urbana.¹⁸ Está dividido em 246 setores censitários, sendo 218 da zona urbana e 28 da zona rural distribuídos em 160 bairros¹⁹. Apresenta um índice de desenvolvimento humano elevado (IDH: 0.731), entretanto, está inserido em um cenário caracterizado pelos indicadores socioeconômicos e operacionais para TB menos favorecidos.²⁰

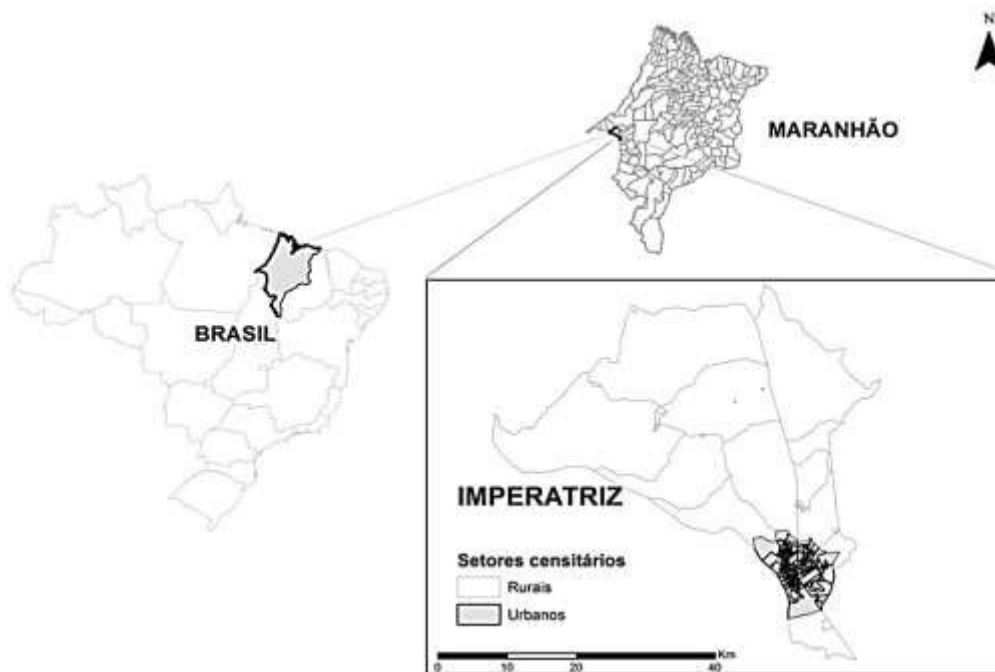


Figura 1 - Mapa do Brasil, com destaque para o estado do Maranhão e os setores censitários da cidade de Imperatriz – MA.

Fontes de dados

Foram incluídos no estudo todos os casos de TB associados ao agravo DM, registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) no período compreendido entre janeiro de 2009 a dezembro de 2018. Os dados foram obtidos através do Serviço de Vigilância em Saúde (SVS) da Unidade Gestora Regional de Saúde de Imperatriz (UGRSI) no mês de novembro de 2019, no qual foram coletadas todas as notificações compulsórias que englobaram as formas clínicas da TB.

Para a caracterização da população, analisou-se variáveis sociodemográficas (idade, sexo, raça/cor e escolaridade) e clínicas (forma clínica da TB, doenças e agravos associados, baciloscopia de escarro, radiografia do tórax e cultura), conforme as fichas de notificação adotadas nos serviços de saúde. Também utilizou-se dados residenciais como logradouro, número, bairro, CEP e zona para as análises espaciais propostas.

Análise de dados

Realizou-se a geocodificação dos casos por meio dos endereços que foram padronizados e equiparados com a base cartográfica do município, adquirida pela empresa Imagem/Esri, e, para os casos não localizados nesta base, utilizou-se a ferramenta Batch Geocode²¹ que possibilita a busca no Google Earth das coordenadas dos endereços.

O software TerraView 4.2.2 foi utilizado para o mapeamento dos casos da comorbidade TB-DM por meio de dados tabulares que não apresentam referência espacial, esses dados foram transportados para um mapa e incorporados em um ambiente de Sistema de Informação Geográfica (SIG). Em seguida, realizou-se a união dos *shapefile* de pontos dos casos TB-DM com o *shapefile* da área dos setores censitários, o que possibilitou identificar a distribuição dos casos no município e em qual setor censitário os casos estavam inseridos.

A análise descritiva do comportamento espacial dos eventos foi realizada com intuito de verificar a intensidade da ocorrência dos casos de TB-DM por meio da estimativa de Kernel, que consiste em uma técnica não paramétrica de interpolação caracterizada por transformar a distribuição espacial de pontos em uma superfície de densidade, permitindo assim a visualização dos padrões espaciais, facilitando identificação das áreas de concentração dos agravos.²²

Os parâmetros básicos para calcular esta estimativa são o raio de influência e a função de estimação Kernel. Um raio muito pequeno pode gerar uma superfície muito descontínua e se for muito grande a superfície poderá ficar muito suavizada. Nessa perspectiva, a fim de evitar problemas com o uso de raios muito pequenos ou grandes, utilizou-se a ferramenta Incremental Spatial Autocorrelation (ISA) que mensura a autocorrelação espacial de distâncias e define qual a melhor conformação do agrupamento espacial, dessa forma indica o melhor raio de influência, esta análise está disponível no *software* ArcGis® 10.5.^{23,24}

Para a identificação de aglomerados espaciais da comorbidade TB-DM foi aplicada a estatística de varredura espacial. Para esta análise foram criadas três planilhas no software Microsoft Excel®. O arquivo de casos (planilha 1) com informações sobre número do setor censitário onde ocorreu o evento, data da ocorrência, sexo e idade das pessoas com a comorbidade, bem como o arquivo de coordenadas geográficas dos centroides dos setores censitários (planilha 2) foram gerados no software TerraView 4.2.2. O arquivo com informações populacionais dos setores censitários (planilha 3) seguiu conotação com sexo e idade de acordo com os dados dos Resultados Gerais do Universo,¹⁷ sendo considerado como ponto de padronização a mediana de idade dos indivíduos comórbidos TB-DM.

A técnica de varredura espacial foi processada via SatScan 9.3, controlando-se a ocorrência dos casos de TB-DM pelo tamanho da população dos setores censitários, por sua distribuição etária e de acordo com o sexo, além de tentativas de detecção de aglomerados de altos e baixos riscos relativos²⁵ e foram adotadas as condições de não sobreposição geográfica dos aglomerados, tamanho máximo do aglomerado igual a 50% da população exposta e com 999 replicações. Ademais, foram considerados os aglomerados estatisticamente significativos aqueles com o valor de $p < 0,05$. Os mapas temáticos das análises processadas foram elaborados no *software* ArcGIS 10.5.

Resultados

No período compreendido entre 2009 e 2018 foram notificados 721 casos de TB em Imperatriz- MA, dos quais 81 estiveram associados ao DM e, em 15 dos casos de TB, a variável de comorbidade TB-DM foi assinalada como ignorada.

Sobre as características sociodemográficas dos casos notificados de TB-DM, observou-se que 50 (61,70%) eram do sexo masculino, 47 (58,02%) tinham raça/cor parda e 53 (65,40%) escolaridade inferior a 8 anos de estudo. Com relação a idade, 37 (45,68%) tinham menos que 60 anos e 30 (37,03%) estavam na faixa etária de 40 a 59 anos. Considerando o local de residência, 80 (98,75%) casos eram residentes na zona urbana. Quanto as variáveis clínicas, 79 (97,53%) casos tiveram a forma clínica pulmonar da TB, destes, 72 (88,89%) apresentaram alterações pulmonares na radiografia de tórax e 46 (56,80%) baciloscopia de escarro positiva e 72 (88,90%) casos não realizaram cultura de escarro.

No que diz respeito aos dados de localização geográfica, foram geocodificados 76 casos, correspondendo a aproximadamente 94% do total das notificações. Destes, 70 (92,1%) foram por meio do *software* TerraView e 6 casos (7,9%) com a utilização Batch Geocode. Não foi possível a geocodificação de 6 casos (6%), que apresentaram inconsistências nos endereços informados, como endereçamentos em branco (2%) ou incompletos (4%). Todos os casos geocodificados ocorreram estritamente na zona urbana do município.

Por meio da estimativa de Kernel, verificou-se que a distribuição espacial dos casos da comorbidade TB-DM foi heterogênea, variando de 0,00 a 4,12 casos/km². Tal distribuição ocorreu desde a área central da zona urbana, com dispersão para nordeste, noroeste, sudoeste e sudeste do município, em setores censitários circunscritos aos bairros Centro, Nova Imperatriz, Santa Rita, São José, Bacurí, Parque do Burití, Vila Nova, Parque Alvorada, Vila Lobão e Vila Cafeteira, que apresentaram maior densidade de casos (Figura 2).

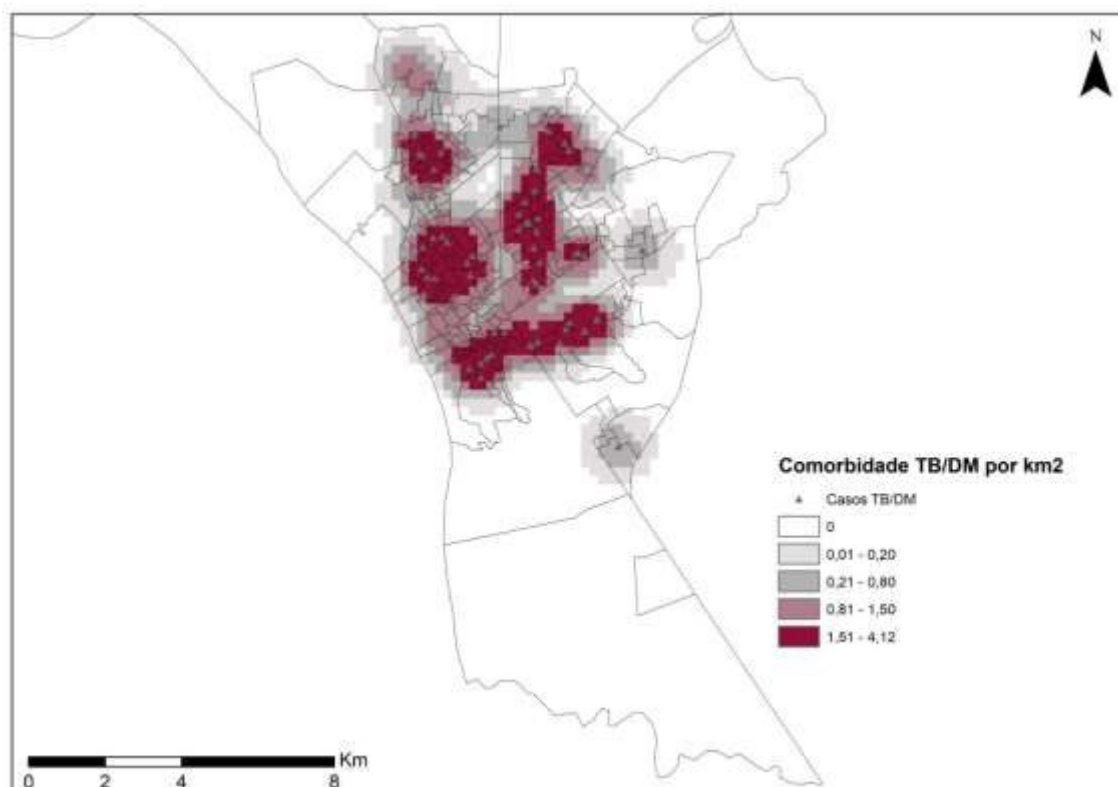


Figura 2 - Áreas com maior densidade de casos da comorbidade tuberculose-diabetes mellitus no período entre 2009-2018, Imperatriz (MA), Brasil, 2009 a 2018.

A análise de varredura espacial revelou três aglomerados espaciais de alto risco relativo estatisticamente significantes. O RR variou de 4,00 a 6,10, no qual o valor máximo foi encontrado no aglomerado 3. De acordo com esse resultado a

população residente nos setores censitários pertencentes aos bairros Bacuri e Parque do Buriti apresentou maior risco para ocorrência da comorbidade TB-DM (Figura 3).

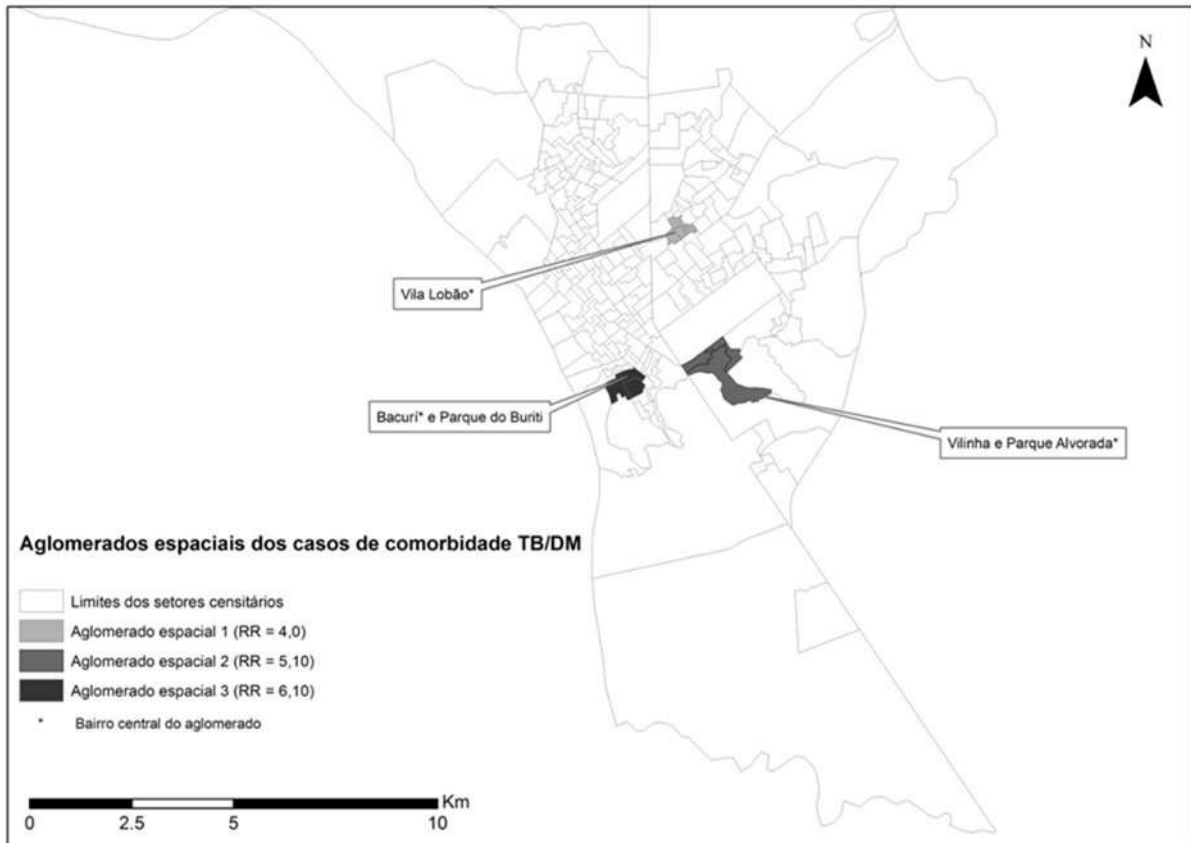


Figura 3 - Aglomerados espaciais dos casos da comorbidade tuberculose-diabetes mellitus, controlados pela população dos setores censitários e por sua distribuição por sexo e idade. Imperatriz (MA), Brasil, 2009-2018.

O aglomerado espacial 1 (RR= 4; IC95%= 2,60 – 6,80; $p < 0,001$) englobou 4 setores censitários envolvendo o bairro Vila Lobão. O aglomerado espacial 2 (RR=5,10; IC95%= 2,75 – 7,30; $p < 0,001$) também envolveu quatro setores censitários, referentes aos bairros Vila e Parque Alvorada e o aglomerado espacial 3 que apresentou o maior risco (RR= 6,10; IC95%= 3,21 – 8,92; $p < 0,002$) englobou três setores censitários pertencentes aos bairros bacuri e parque do buriti. As principais características dos aglomerados espaciais dos casos da comorbidade, controlados pela população dos setores censitários e por sua distribuição por sexo e idade, estão resumidas na tabela 1.

Tabela 1 – Caracterização dos aglomerados espaciais dos casos de comorbidade tuberculose-diabetes mellitus, controlados pela população dos setores censitários e por sua distribuição por sexo e idade, Imperatriz-MA (2009 a 2018)

Aglomerados Espaciais	Nº de setores censitários	Nº de casos	População (hab)	RR (IC 95%)	p-valor	Bairros
1	4	5	4844	4,00 (2,60 – 6,80)	<0,001	Vila Lobão
2	4	7	5011	5,10 (2,75 – 7,30)	<0,001	Vilinha; Parque Alvorada
3	3	5	2952	6,10 (3,21 – 8,92)	<0,002	Bacuri; Parque do Buriti

RR, risco relativo; IC, intervalo de confiança.

Discussão

Buscou-se nesse estudo analisar os territórios vulneráveis à ocorrência da comorbidade TB-DM em município do nordeste brasileiro utilizando técnicas de análise espacial. As informações sobre os fatores geoespaciais da comorbidade são importantes para compreender melhor sua dinâmica espacial e visualizar sua relação com as características locais.¹⁰

No que diz respeito ao perfil clínico-epidemiológico, os casos investigados neste estudo corroboram com os achados na literatura nos quais, em sua maioria, eram do sexo masculino, raça/cor parda, escolaridade menor que 8 anos, idade acima de 60 anos, apresentaram forma clínica pulmonar da TB, alterações na radiografia de tórax e baciloscopia de escarro positiva^{26,27}.

Conhecer o perfil sociodemográfico e as características associadas ao diagnóstico dos casos de TB-DM é importante, pois essas informações ampliam o conhecimento quanto à extensão do problema e podem contribuir para as discussões do tema, colaborando com a estratégia pelo fim da tuberculose (The stopTB strategy) que estimula a intensificação da pesquisa e inovação e considera essencial que os países conheçam a epidemia e avaliem a situação da TB no seu território, para que alcance as metas globais por meio da implementação de ações para prevenção e controle dessa doença.²

Reportando à análise espacial da comorbidade, especificamente sobre a etapa de geocodificação dos casos, destaca-se os dados de localização foram obtidos a partir dos endereços informados no banco de dados do SINAN, neste

caso o percentual de casos geocodificados (aproximadamente 94%), mostrou-se satisfatório para realização das análises,²⁸ visto que estudos com utilização de dados secundários apresentaram-se semelhantes com percentuais de georreferenciamento variando entre 69%²⁹ a 92%²⁸ para aplicação das análises espaciais.

Aponta-se que no processo de coleta de dados referentes ao endereço, situações como incoerências nas informações ditas pelos pacientes no preenchimento realizado pelos profissionais da saúde ou ainda o não preenchimento adequado por parte do responsável pela notificação do caso comprometem sua qualidade.²⁹

Nessa perspectiva, emerge a necessidade de envio de relatório a gestão sobre os dados apontados neste estudo sugerindo a necessidade de realização de treinamentos periódicos para os profissionais responsáveis pelas notificações, bem como monitoramento das atividades relativas às notificações compulsórias por parte da gestão dos serviços de saúde. Outro fator contribuinte refere-se à implantação de investimentos em mapeamentos cadastrais digitais, sobretudo em áreas de crescimento recente e desordenado, que pode melhorar a qualidade do preenchimento de tais dados, minimizando assim as inconsistências e perdas de informação para o conhecimento fidedigno da distribuição do evento sob investigação no espaço geográfico.²⁹

Também foi verificado que todos os casos geocodificados ocorreram na zona urbana do município, este dado corrobora com os estudos que investigaram a associação TB-DM e indicaram que a maioria dos casos concentraram-se nas áreas urbanas.^{7,30} A TB é mais comum em áreas urbanas, pois as condições socioambientais relacionadas ao processo de urbanização acelerada, como locais mal ventilados e maior concentração de pessoas, situação comum nas cidades, aumentam o risco de adoecimento.³¹

Ademais, fatores relacionados ao processo de urbanização favorecem a ocorrência do DM, como estilo de vida sedentário e dieta rica em alimentos mais calóricos. A associação destes fatores contribuem para a ocorrência da comorbidade nos casos residentes de áreas urbanas. Por outro lado, os moradores de áreas rurais têm menor acesso para ao diagnóstico de TB e DM, o que pode favorecer a subnotificação nessas regiões.⁶

Por meio da estimativa de Kernel, observou-se que as “áreas quentes” estiveram concentradas nos setores censitários de bairros mais centrais, porém, nota-se uma dispersão para alguns bairros mais periféricos que, apesar de estarem um pouco afastados do grande centro, também são regiões com grande circulação de pessoas, o que configura uma distribuição heterogênea da comorbidade sob investigação.

O município de Imperatriz destaca-se no estado do Maranhão com sua área urbana, tamanho da população, densidade demográfica, produto interno bruto (PIB) e por ser um centro educacional, comercial e de saúde.³² Tais características corroboram para uma intensa circulação de pessoas, sobretudo nas regiões centrais da cidade. Essas áreas com aglomeração urbana de pessoas em domicílios, trabalho, unidades de saúde e transporte público aumentam a possibilidade de transmissão de doenças como a TB.³⁰

Vale ressaltar que, em consequência do urbanismo acelerado, a cidade cresceu de forma desordenada nos bairros, colaborando com o aparecimento de áreas consideradas subnormais que são carentes de serviços públicos e, estes problemas físico-ambientais, comprometem a qualidade pública urbana e surtem efeitos negativos aos seus habitantes,^{33,34} visto que as características regionais relacionadas ao processo de urbanização favorecem a ocorrência de áreas de risco tanto para TB, como para o DM.

Estas regiões apresentam uma qualidade ambiental ruim e, além do crescimento desordenado, outras dificuldades são as inundações e alagamentos em período chuvoso, assim como o saneamento básico deficitário.³⁴ Tais condições favorecem a proliferação de doenças e reflete a ausência de políticas públicas voltadas para melhoria das condições ambientais. Estas áreas também são densamente povoadas e parte da população apresenta baixa renda^{33,34}, características que estão relacionados a maior carga de DM³² e conseqüentemente colaboram para o desenvolvimento da TB, tornando este cenário favorável a ocorrência de ambas as doenças.

Por meio da análise de varredura puramente espacial, três aglomerados com alto risco relativo para ocorrência da comorbidade TB-DM foram identificados e as pessoas residentes nos setores censitários pertencentes aos bairros Bacuri e Parque do Buriti, localizados na região sudoeste do município, apresentaram maior risco de serem acometidas pela comorbidade.

Os demais setores censitários vinculados aos bairros Vila Lobão, Vilinha e Parque Alvorada, que apresentaram-se como áreas de alto risco relativo significativo, também apresentam as características supracitadas, acrescidas de outras vulnerabilidades, como elevado número de habitantes por domicílio, aglomerados de residências com ventilação e luminosidade precárias, fatores riscos para a transmissão da TB.^{21,36}

Além disso, aspectos como baixo poder aquisitivo, baixa escolaridade e recursos médicos insuficientes,³³ somados as características comportamentais que estão alinhadas ao processo de urbanização, como hábitos alimentares, estilo de vida sedentário, tabagismo, alcoolismo, entre outros, apresentam-se como riscos para o DM.⁹ Portanto, a agregação destes fatores no cenário evidenciado podem ter contribuído para a formação de aglomerados de maior risco para a comorbidade TB-DM.

Os aglomerados espaciais detectados trazem a reflexão sobre que as disparidades encontradas no ambiente urbano de Imperatriz, apontando a necessidade melhorias por parte da administração pública, uma vez que o espaço urbano da cidade encontra-se segmentado e dual caracterizado por intensas desigualdades socioespaciais.^{32,33}

Ressalta-se que os setores censitários que apresentaram maior risco estão em áreas urbanas não planejadas que se diferenciam em relação a oferta de serviços públicos essenciais.³⁴ Neste caso, as desigualdades territoriais são evidenciadas ao se considerar o acesso aos serviços de saúde,²⁸ visto que apenas 60,99% do território do município era coberto pelas equipes da Estratégia de Saúde da Família.³⁷ Esse fato pode ter colaborado com a subnotificação de casos e levanta questionamentos se estas as áreas estão sendo assistidas e como ocorre esta assistência, também questiona-se como a falta de acesso à saúde está afetando o controle e vigilância da comorbidade TB-DM.

Enfatiza-se que esta investigação foi a primeira realizada para identificação de aglomerados espaciais dos casos de TB-DM em cenário nacional, mas a ocorrência de áreas de risco para esta comorbidade vem sendo investigada em outras regiões do mundo, por meio da aplicação de outros métodos de análise estatística.^{8,10,15}

Estudos conduzidos nos EUA¹⁵ e México¹⁰ identificaram agregações espaciais dos casos de TB-DM em ambientes onde tais agravos são endêmicos, sobretudo em

regiões habitadas por imigrantes.¹⁵ Todavia, um estudo realizado na Índia que também aplicou a análise estatística de varredura espacial baseada em Poisson e objetivou detectar locais onde a alta endemicidade de TB se sobrepõe ao DM. Nesta ocasião, a sobreposição geográfica foi inconsistente, sendo identificada apenas sobreposição parcial de casos nos estados do Sul entre os agrupamentos de DM e áreas endêmicas para TB.⁹

Menciona-se ainda que a sobreposição entre TB e DM tem sido encontrada em áreas onde a prevalência de DM seja superior a 7%,³⁸ como é o caso do Brasil que tem prevalência maior que 9%.⁴ No mesmo cenário deste estudo, o DM foi mencionado como o mais frequente entre os agravos associados a TB,¹⁷ portanto, os resultados expressos indicam que a relação entre ambas as doenças também se reflete a nível ecológico.

Sabe-se que a TB apresenta forte relação com a pobreza e a dificuldade de acesso aos serviços de saúde, isto se torna preocupante principalmente quando se encontra associada ao DM.¹⁰ Frente a isso, emerge a necessidade de estudos adicionais para que sejam avaliadas as características relacionadas a distribuição territorial da comorbidade TB-DM, abordando também os aspectos socioeconômicos, o acesso e a cobertura dos serviços de saúde nas unidades ecológicas de análises do cenário investigado.

Vale ressaltar que estudos com abordagem geoecológica servem como subsídio para os gestores e profissionais de saúde no planejamento, monitoramento e avaliação das suas ações em saúde, constituindo-se como ferramentas úteis na avaliação dos sistemas e serviços de saúde, pois os mapas podem sensibilizar mais gestores e trabalhadores, propiciando diagnóstico situacional da realidade, levantando hipóteses relacionadas ao problema, possibilitando compreensão da sua complexidade e de seus determinantes.¹¹

Como limitações deste estudo estão as possíveis falhas nas notificações do Sinan referente a incompletude dos dados e as possíveis subnotificações de casos de TB-DM. O não preenchimento dos casos notificados no tocante ao 'agravo associado à TB' detectado nesta investigação também foi apontado em outros estudos.^{26,27} Este campo não é de preenchimento obrigatório, por essa razão, acredita-se que tal registro apresenta lacunas em seu preenchimento. Ademais, inerente aos estudos ecológicos, destaca-se a falácia ecológica, ou seja, a observação da existência de um fenômeno em um nível agregado não implica

necessariamente que essa mesma relação existente se mantenha no nível individual.³⁸

Conclusão

Concluimos que a detecção de territórios vulneráveis esteve relacionada a áreas de maior circulação de pessoas e com maior vulnerabilidade do ponto de vista socioeconômico e ambiental. Tais achados podem colaborar com os programas de controle da DM e TB para melhorar a detecção e o manejo clínico da TB em pessoas com DM em áreas de alto risco, além de subsidiar intervenções de saúde pública destinadas a reduzir as disparidades de saúde no território investigado.

Contribuições dos autores

GGSS e MSN conceberam e desenvolveram o projeto do estudo, fizeram a coleta de dados e análise dos dados. GGSS escreveu o manuscrito, MSN contribuiu para a interpretação de dados e escrita de manuscritos. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer a Vigilância em Saúde (SVS) da Unidade Gestora Regional de Saúde de Imperatriz (UGRSI) por autorizar a coleta de dados na instituição.

Financiamento

Este estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA) e pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001.

Conflito de interesses

Nada a declarar.

Aprovação ética

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Maranhão – UFMA, de acordo com as Diretrizes e Normas

Regulamentadoras de Pesquisa em Seres Humanos da Resolução nº 466/2012 e da Resolução 510/2016, sob parecer nº 3.673.066.

Referências

- 1 Al-Rifai RH, Pearson F, Critchley JA, Abu-Raddad LJ. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187967.
- 2 World health organization Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization, 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf?ua=1> [accessed 22 October 2020].
- 3 Zheng C, Hu M, Gao F. Diabetes and pulmonary tuberculosis: a global overview with special focus on the situation in Asian countries with high TB-DM burden. *Global health action*. 2017; 10(1).
- 4 International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Ninth edition 2019. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019. Available from https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_ID_FATLAS9e-final-web.pdf [accessed 28 October 2020].
- 5 Cadena J, Rathinavelu S, Lopez-Alvarenga JC, Restrepo BI. The re-emerging association between tuberculosis and diabetes: Lessons from past centuries. *Tuberculosis (Edinb)*. 2019;116:89-97.
- 6 Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA. Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: a systematic review. *PloS one*. 2017; 12(4): e0175925.
- 7 Ekeke KN, Ukwaja K, Chukwu JN et al. Screening for diabetes mellitus among tuberculosis patients in Southern Nigeria: a multi-centre implementation study under programme settings. *Sci Rep*. 2017; (7): 1-8.
- 8 Blanco-Guillot, F et al. Molecular clustering of patients with diabetes and pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12(9): e0184675.
- 9 Hernandez AM, Jia P, Kim H et al. Geographic Variation and Associated Covariates of Diabetes Prevalence in India. *JAMA Netw Open*. 2020; 3 (5): e203865.
- 10 Blanco-Guillot F et al. Genotyping and spatial analysis of pulmonary tuberculosis and diabetes cases in the state of Veracruz, Mexico. *Plos One*. 2018; 13(3): e0193911.
- 11 Ibiapina É, Bernardes A. O mapa da saúde e o regime de visibilidade contemporâneo. *Saúde e Sociedade*. 2019; 28: 322-36.

- 12 Shaweno D, Karmakar M, Alene KA et al. Methods used in the spatial analysis of tuberculosis epidemiology: a systematic review. *BMC medicine*. 2018;16 (1): 193.
- 13 Zhang, Xin; CHEN, Xiaoxiao; GONG, Weiwei. Type 2 diabetes mellitus and neighborhood deprivation index: A spatial analysis in Zhejiang, China, China. *Journal of diabetes research*, v. 10, n. 2, pág. 272-282, 2019.
- 14 Sousa GGS, Pascoal LM, Ferreira AGN et al. Clinical-epidemiological characterization of tuberculosis / diabetes comorbidity: integrative review. *Revista Enfermagem UERJ*, 2020; 28: 50225.
- 15 Rosales M, Guevara ELE, Alicia H. Chang Spatial Patterns of Tuberculosis and Diabetes Mellitus in Los Angeles County, California. *Researchsquare*; 2019.
- 16 Silva JC, Brito OS, Souza DS. Indicadores de morbidade y caracterización epidemiológica de la tuberculosis en Imperatriz-MA, Brasil. *Evidentia*. 2019; 16.
- 17 Silva IP, Pontes AN, Silva BC et al. Aspectos clínicos e epidemiológicos da tuberculose no município de Imperatriz, Maranhão. *Enciclopédia Biosfera. Centro Científico Conhecer–Goiânia*. 2016; 13(24): 1386.
- 18 IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Brasil/Maranhão/Imperatriz. Rio de Janeiro: IBGE; 2020. Available from <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ma/imperatriz/panorama> [accessed 22 october 2020].
- 19 IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Mapas. Bases e referenciais. Bases cartográficas. Rio de Janeiro: IBGE, 2020. Available from <http://mapas.ibge.gov.br/bases-e-referenciais/bases-cartograficas/cartas> [accessed 17 october 2020].
- 20 Brasil. Ministério da Saúde. Panorama da tuberculose no Brasil: diagnóstico situacional a partir de indicadores epidemiológicos e operacionais. 2018. Available from http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tuberculose_brasil_indicadores_epidemiologicos_operacionais.pdf [accessed 2021 jan 5]
- 21 Batchgeo. Crie mapas do Google usando múltiplos endereços. Available from <http://batchgeo.com/br/> [accessed 20 may 2020].
- 22 Câmara G, Carvalho MS. Análise espacial de eventos. In: Druck, S. et al. Análise espacial de dados geográficos. Brasília, Embrapa, 2004. <http://www.dpi.inpe.br/gilberto/livro/analise/cap2-eventos.pdf> [accessed 20 may 2020].
- 23 Zhang Y, Wang X, Feng T et al. Analysis of spatial-temporal distribution and influencing factors of pulmonary tuberculosis in China, during 2008–2015. *Epidemiology and Infection*. 2019; 147: e25.

- 24 Qi Z, Yang W, Wang YF. Epidemiological analysis of pulmonary tuberculosis in Heilongjiang province China from 2008 to 2015. *Int J Mycobacteriol.* 2017; 6(3): 264-267.
- 25 Kulldorff M, Nagarwalla N. Spatial disease clusters: detection and inference. *Stat Med.* 1995;14(8):799-810.
- 26 Abreu RGD, Sousa AIAD, Oliveira MRFD et al. Tuberculose e diabetes: relacionamento probabilístico de bases de dados para o estudo da associação entre ambas doenças. *Epidemiologia e Serviços de Saúde.* 2017; 26: 359-368.
- 27 Abreu RGD, Rolim LS, Sousa AIAD. Tuberculose e diabetes: associação com características sociodemográficas e de diagnóstico e tratamento. Brasil, 2007-2011. *Revista Brasileira de Epidemiologia.* 2020; 23: e200009.
- 28 Arroyo LH, Yamamura M, Protti-Zanatta ST et al . Identification of risk areas for the transmission of tuberculosis in the municipality of São Carlos, São Paulo State, Brazil, 2008 to 2013. *Epidemiol. Serv. Saúde.* 2017; 26(3): 525-534.
- 29 Magalhães MAFM, Matos VP, Medronho RA. Evaluation of data of address in SINAN using locally georeferencing of tuberculosis cases by two methods in Rio de Janeiro. *Cad. saúde colet.* 2014; 22(2): 192-199.
- 30 Delgado-Sánchez G, García-García L, Castellanos-Joya M et al. Association of Pulmonary Tuberculosis and Diabetes in Mexico: Analysis of the National Tuberculosis Registry 2000-2012. *PLoS One.* 2015; 10(6):e0129312.
- 31 Cavalin RF, Pellini ACG, Lemos RRGD et al. TB-HIV co-infection: spatial and temporal distribution in the largest Brazilian metropolis. *Revista de Saúde Pública.* 2020; 54:e112.
- 32 Instituto Maranhense de Estudos Socioeconômicos e Estudos Cartográficos. Regiões de desenvolvimento do estado do Maranhão: proposta avançada. São Luís: IMESC, 2020. Available from <http://imesc.ma.gov.br/src/upload/publicacoes/382564664c4eb6e9b71374f5eda9fa1816222222.pdf>. [accessed 22 november 2020].
- 33 Sousa JM. Enredo da dinâmica urbano-regional sulmaranhense: reflexões a partir da centralidade econômica de Açailândia, Balsas e Imperatriz. Uberlândia: Universidade Federal de Uberlândia; 2015.
- 34 Santos RL, Nunes FG, Santos AM. Qualidade ambiental do município de imperatriz-ma: uma análise multicritério de indicadores intra-urbanos. *Caminhos de Geografia.* 2020; 21(78):01-20.
- 35 Vladimir Munayco C, J Mújica Ó, Del Granado M et al. Burden of tuberculosis attributable to diabetes in the adult population of the Americas Carga de tuberculose atribuível à diabetes em população adulta nas Américas. *Rev Panam Salud Publica.* 2017; 19 (41):e125.

- 36 Mao Q, Zeng C, Zheng D, Yang Y. Analysis on spatial-temporal distribution characteristics of smear positive pulmonary tuberculosis in China, 2004-2015. *International Journal of Infectious Diseases*. 2019; 36 (44).
- 37 Brasil. Ministério da Saúde. Cobertura da Atenção Básica. 2020. Available from <https://egestorab.saude.gov.br/paginas/acessoPublico/relatorios/relHistoricoCoberturaAB.xhtml> [accessed 23 november 2020].
- 38 Rouquayrol MZ, Silva MG. *Rouquayrol epidemiologia & saúde*. 8. ed. Rio de Janeiro: MedBook. 2018.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prevalência da comorbidade TB-DM, em Imperatriz (MA), variou de 3,2%, em 2014, a 19,5% em 2018, com média de 11,5%, apresentando tendência crescente, e esteve associada aos fatores sociodemográficos e clínico-epidemiológicos, como idade nas faixas etárias de 30 a 59 anos e acima de 60 anos, baixa escolaridade e forma clínica pulmonar da TB.

Com relação as áreas geográficas potencialmente vulneráveis à ocorrência da associação TB-DM, identificou-se uma distribuição espacial dos casos não aleatória e heterogênea, no qual as taxas de densidade variaram de 0,00 a 4,12 casos/km², com distribuição na área central da zona urbana e dispersão para nordeste, noroeste, sudoeste e sudeste do município.

Na análise de varredura espacial, foram detectados três aglomerados espaciais com alto risco relativo em regiões distintas e distantes, mas que apresentaram características socioambientais semelhantes, nos quais os aglomerados estavam vinculados aos setores censitários pertencentes aos bairros com características de vulnerabilidade social e ambiental.

As informações sobre os aspectos clínico-epidemiológicos e de distribuição espacial da comorbidade TB-DM trazem um alerta quanto à necessidade de estratégias de saúde direcionadas à assistência integral dos indivíduos com ambas as condições de saúde. Para isso, os gestores e profissionais assistencialistas devem estar envolvidos no cuidado, visando estabelecer uma resposta coordenada a comorbidade, considerando os níveis organizacionais e clínicos. Os resultados deste estudo podem colaborar para implementação de intervenções de saúde pública voltadas à redução das disparidades de saúde e desigualdades sociais no território investigado.

REFERÊNCIAS

- ABREU, R. G. *et al.* Tuberculosis and diabetes: association with sociodemographic characteristics and diagnosis and treatment of tuberculosis. Brazil, 2007-2011. **Rev. bras. epidemiol.**, v. 23, 2020.
- ALMEIDA-JUNIOR, J.L. *et al.* Glucose metabolism disorder is associated with pulmonary tuberculosis in individuals with respiratory symptoms from Brazil. **PLoS ONE**, v. 11, n. 4, e0153590, 2016.
- ANTUNES, J. L. Mortalidade por câncer e desigualdade social em São Paulo. São Paulo. Tese – Universidade de São Paulo; 2005.
- AL-RIFAI, R. H. *et al.* Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 12, n. 11, p. 1-26, 2017.
- ALVES, P. *et al.* Desigualdades socioespaciais relacionadas à tuberculose no município de Itaboraí, Rio de Janeiro. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, n. 04 p. 559-572, 2017.
- ANDRADE, K. V. F. *et al.* Associação entre desfecho do tratamento, características sociodemográficas e benefícios sociais recebidos por indivíduos com tuberculose em Salvador, Bahia, 2014-2016. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 28, p. e2018220, 2019.
- ANDREWS, J. R. *et al.* The epidemiological advantage of preferential targeting of tuberculosis control at the poor. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 19, n. 4, p. 375-380, 2015.
- BADAWI A. *et al.* The global relationship between the prevalence of diabetes mellitus and incidence of tuberculosis: 2000-2012. **Glob J Saúde Sci**, v. 7, n.2, p. 183-191, 2014.
- BAILEY, T. C., GATRELL, A. C. **Interactive spatial data analysis**. Essex: Longman, 1995.
- BARRETO, F. M. *et al.* Avaliação das condições socioeconômicas e epidemiológicas dos pacientes com tuberculose no Brasil entre 2012 a 2016. **Jornal Interdisciplinar de Biociências**, v. 3, n. 2, p. 35-38, 2018.

BARROS, A. J., HIRAKATA, V. N. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. **BMC Med Res Methodol**. v. 3, n. 21, 2003.

BERTOLLA, J. M. Técnicas de análise de dados distribuídos em áreas. 2015. 46 f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Instituto de Biociências de Botucatu, 2015.

BERTOLOZZI, M. R. *et al.* O controle da tuberculose: um desafio para a saúde pública. **Revista de Medicina**, v. 93, n. 2, p. 83-89, 2014.

BHARGAVA, A.; BHARGAVA, M.; JUNEJA, A. Social determinants of tuberculosis: context, framework, and the way forward to ending TB in India. **Expert Review of Respiratory Medicine**, p. 1-17, 2020.

BLANCO-GUILLOT, F. *et al.* Genotyping and spatial analysis of pulmonary tuberculosis and diabetes cases in the state of Veracruz, Mexico. **PLoS One**, v. 13, n. 3, p. 1-20, 2018.

BLANCO-GUILLOT, F. *et al.* Molecular clustering of patients with diabetes and pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 12, n. 9, p. e0184675, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico**. Número Especial, 2020. Disponível em: [file:///C:/Users/USUARIO/Desktop/Downloads/25.03_boletim_tuberculose_2020_2%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/USUARIO/Desktop/Downloads/25.03_boletim_tuberculose_2020_2%20(1).pdf). Acesso em: 10 ago 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Introdução a Estatística Espacial para a Saúde Pública**. Brasília: Ministério da Saúde. 2007

BRASIL. Ministério da Saúde. **Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/brasil_livre_tuberculose_plano_nacional.pdf. Acesso em: 10 ago 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Introdução à Estatística Espacial para a Saúde Pública**. Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz; Simone M. Santos, Wayner V. Souza, org. - Brasília: Ministério da Saúde, 2007.

CÂMARA, G.; CARVALHO, M. S. Análise espacial de eventos. In: Druck, S. *et al.* **Análise espacial de dados geográficos**. Brasília, Embrapa, 2004. cap 2. Disponível em <<http://www.dpi.inpe.br/gilberto/livro/analise/cap2-eventos.pdf>>. Acesso em: 20 mai 2018.

CECCON, R. F. Mortalidade por tuberculose nas capitais brasileiras, 2008-2010. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 26, n. 2, p. 349-358, 2017.

COSTA, A. F. *et al.* Carga do diabetes mellitus tipo 2 no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, n. 2, 2017.

DANGISSO M.H.; DATIKO DG, LINDTJORN B. Spatio-temporal analysis of smear-positive tuberculosis in the Sidama Zone, southern Ethiopia. **PloS one**, v. 10, n. 6, p. e0126369, 2015.

DELGADO-SÁNCHEZ, G. *et al.* Association of Pulmonary Tuberculosis and Diabetes in Mexico: Analysis of the National Tuberculosis Registry 2000-2012. **PloS One**, v. 10, n. 6, p. 1-14, 2015.

DISSENHA, E.; PAVANELLI, M. F. Incidência de tuberculose e fatores associados no centro-oeste paranaense. **Journal of Epidemiology and Infection Control**, v. 1, n. 1, 2020.

EKEKE K. N. *et al.* Screening for diabetes mellitus among tuberculosis patients in Southern Nigeria: a multi-centre implementation study under programme settings. **Sci Rep.**, v. 7, p. 1-8, 2017.

ERCOLE, F. F.; MELO, L. S. D; ALCOFORADO, C. L. G. C. Revisão integrativa versus revisão sistemática. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 18, n. 1, p. 9-12, 2014.

EVANGELISTA, M. S. N. *et al.* Tuberculosis associated with diabetes mellitus by age group in Brazil: a retrospective cohort study, 2007-2014. **Braz J Infect Dis**, v.24, n. 2, p. 130-136, 2020.

FELTRIN, A. F. S. **O impacto do diabetes no desfecho do tratamento da tuberculose em uma regional do estado de São Paulo**. 2015. 71 p. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Enfermagem) - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, 2015.

FIORATI, R. C. *et al.* Desigualdades sociais e os desafios à estratégia de eliminação da tuberculose no Brasil. **VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde**, v. 30, n. 2, p. 59-72, 2018.

FLOR, L. S.; CAMPOS, M. R. Prevalência de diabetes mellitus e fatores associados na população adulta brasileira: evidências de um inquérito de base populacional. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, n. 01, 2017.

FRONTEIRA, I. Estudos observacionais na era da medicina baseada na evidência: breve revisão sobre a sua relevância, taxonomia e desenhos. **Acta Médica Portuguesa**, Lisboa, v. 26, n. 2, p. 161-170, mar/abr. 2013.

GALVÃO, T. F.; PANSANI, T. S. A.; HARRAD, D. Principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises: a recomendação PRISMA. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, p. 335-342, 2015.

GIL-SANTANA, L. *et al.* Diabetes Is Associated with Worse Clinical Presentation in Tuberculosis Patients from Brazil: A Retrospective Cohort Study. **PLoS One**, v. 11, n. 1, p. 1-13, 2016.

GUIMARÃES, A. B. G. *et al.* A história da tuberculose associada ao perfil socioeconômico no Brasil: uma Revisão da Literatura. **Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-UNIT-PERNAMBUCO**, v. 3, n. 3, p. 43, 2018.

GUIMARÃES, R. A. *et al.* Epidemiology of Self-Reported Diabetes Mellitus in the State of Maranhão, Northeastern Brazil: Results of the National Health Survey, 2013. **International journal of environmental research and public health**, v. 16, n. 1, p. 47, 2019.

HE, W. *et al.* Spatial inequality, characteristics of internal migration, and pulmonary tuberculosis in China, 2011–2016: A spatial analysis. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 9, n. 1, p. 1-14, 2020.

HERNANDEZ, A. M.; JIA P.; KIM, H., CUADROS, D. F. Geographic Variation and Associated Covariates of Diabetes Prevalence in India. **JAMA Netw Open**, v.3, n.5, 2020.

HERRERA, M. T. *et al.* Asociación entre tuberculosis y diabetes mellitus en la Región Metropolitana. **Rev. chil. enferm. Respir.**, v. 29, n. 3, p. 171-175.

HONGGUANG, C. *et al.* Impact of diabetes on clinical presentation and treatment outcome of pulmonary tuberculosis in Beijing. **Epidemiology and Infection**, v. 143, n. 1, p. 150-156, 2015.

HUANG, L., *et al.* Space-time clustering and associated risk factors of pulmonary tuberculosis in southwest China. **Infectious diseases of poverty**, v. 7, n. 1, p. 91, 2018.

IBGE. Coordenação de Cartografia. **Avaliação da qualidade de dados geoespaciais**. Manuais técnicos em geociências - Rio de Janeiro: IBGE, 2017. n. 13.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Brasil/Maranhão/Imperatriz**. Rio de Janeiro: IBGE; 2020. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ma/imperatriz/panorama>. Acesso em: 20 nov. 2019.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo demográfico 2010**. Rio de Janeiro: IBGE, 2010.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Mapas. Bases e referenciais. Bases cartográficas. Cartas**. Rio de Janeiro: IBGE, 2020. Disponível em: <http://mapas.ibge.gov.br/bases-e-referenciais/bases-cartograficas/cartas>. Acesso em: 18 out. 2019.

IBIAPINA, É.; BERNARDES, A. O mapa da saúde e o regime de visibilidade contemporâneo. **Saúde e Sociedade**, v. 28, p. 322-336, 2019.

IBM Corp. Released 2016. **IBM SPSS Statistics for Windows**, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.

IDF. International Diabetes Federation. **IDF Diabetes Atlas Ninth edition 2019**. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019. Disponível em: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf. Acesso em: 28 out 2020.

JIMÉNEZ-CORONA, M. E. *et al.* Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. **Thorax**, v. 68, n. 3, p. 214-220, 2013.

KAUHL, B. *et al.* Do the risk factors for type 2 diabetes mellitus vary by location? A spatial analysis of health insurance claims in Northeastern Germany using kernel

density estimation and geographically weighted regression. **International journal of health geographics**, v. 15, n. 1, p. 1-12, 2016.

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

KUMAR, N. P. *et al.* Coincident pre-diabetes is associated with dysregulated cytokine responses in pulmonary tuberculosis. **PLoS One**, v. 9, p. 1-8, 2014.

LACERDA, S. N. B. *et al.* A comorbidade tuberculose e diabetes mellitus. **Rev Enferm UFPE**, v. 10, n. 1, p. 239-247, 2016.

LEAL, B. N. *et al.* Análise espacial em tuberculose e a rede de atenção primária em saúde. **Rev. Bras. Enferm.**, v. 72, n. 5, p. 1197-1202, 2019.

LEAL, S. B. *et al.* Clinical and epidemiological aspects of cases of tuberculosis associated with diabetes in Salvador, Bahia, Brazil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 50, n. 3, p. 408-412, 2017.

LIU, Y. *et al.* Out-of-pocket payments and economic consequences from tuberculosis care in eastern China: income inequality. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 9, n. 1, p. 14, 2020.

LOPES, B. K. D. *et al.* Comorbidade tuberculose-diabetes no centro de referência estadual em pneumologia sanitária em Manaus-AM. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 4, p. 10807-10825, 2020.

MACEDO, J. L. *et al.* Epidemiological profile of diabetes mellitus in northeastern Brazil. **Res. Soc. Dev.**, v. 8, n. 3, p. 1-12, 2019.

MAGEE, M. J. *et al.* Clinical characteristics, drug resistance, and treatment outcomes among tuberculosis patients with diabetes in Peru. **Int J Infect Dis**. v. 17, n. 6, p. 404-412.

MAO Q., ZENG C., ZHENG D., YANG Y. Analysis on spatial-temporal distribution characteristics of smear positive pulmonary tuberculosis in China, 2004-2015. **International Journal of Infectious Diseases**, 2019.

MARQUES M., *et al.* Antituberculosis-drug resistance in the border of Brazil with Paraguay and Bolivia. **Rev Panam Salud Publica**, v. 41, p. 1-8. 2017.

MARTINS, D.; DAVIS, J.R; Clodoveu A.; FONSECA; F. T. Geocodificação de endereços urbanos com indicação de qualidade. **Proceedings XIII GEOINFO**, p. 36-41, 2012.

MARTINS, V. O.; MIRANDA, C. V. Diagnóstico e tratamento medicamentoso em casos de tuberculose pulmonar: revisão de literatura. **Revista saúde multidisciplinar**, v. 7, n. 1, 2020.

MELNYK B. M.; FINEOUT-OVERHOLT E. M. The case for evidence-based practice. In: Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Evidence-based practice in nursing & healthcare: a guide to best practice. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2011.

MORENO-MARTÍNEZ, A. *et al.* Factors associated with diabetes mellitus among adults with tuberculosis in a large European city, 2000–2013. **Int J Tuberc Lung Dis.**, v. 19, n. 12, 2015.

MOURA, R.; LIRA, S. A. Aplicação da análise exploratória espacial na identificação de configurações territoriais. **Rev. bras. estud. popul**, v. 28, n. 1, p. 153-168, 2011.

NASCIMENTO, C. V.; SOARES, S. M. Manejo integrado de tuberculose e diabetes: uma revisão integrativa. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 43, 2019.

PANDE, T. *et al.* Prevalence of diabetes mellitus amongst hospitalized tuberculosis patients at an Indian tertiary care center: A descriptive analysis. **PloS one**, v. 13, n. 7, 2018.

PASSARINHO NETO, A. R. P. *et al.* Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose no estado do Maranhão de 2009 a 2018. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 53, p. 992-992, 2020.

PEREIRA, A. G. L. *et al.* Spatial analysis of tuberculosis cases and association with socioeconomic factors: an experience in the city of Rio de Janeiro. **Cad. saúde colet.**, v. 26, n. 2, p. 203-210, 2018.

PEREIRA, S. M. *et al.* Associação entre diabetes e tuberculose: estudo de caso-controle. **Rev. Saúde Pública**, p. 50-82, 2016.

POCIOT, F.; LERNMARK, A. Genetic risk factors for type 1 diabetes. **Lancet**, v. 387, n. 10035, p. 2331-2339, 2016.

PROENÇA, R., *et al.* Active and latent tuberculosis in refugees and asylum seekers: a systematic review and meta-analysis. **BMC Public Health**, v. 20, n. 838, 2020.

RABAHI, M. F. *et al.* Tratamento da tuberculose. **J. bras. pneumol**, v. 43, n. 6, p. 472-486, 2017.

REIS-SANTOS, B. *et al.* Socio-Demographic and Clinical Differences in Subjects with Tuberculosis with and without Diabetes Mellitus in Brazil – A Multivariate Analysis. **PloS One**, v. 8, n. 4, p. 1-6, 2013.

REIS-SANTOS, B. *et al.* Treatment Outcomes in Tuberculosis Patients with Diabetes: A Polytomous Analysis Using Brazilian Surveillance System. **PloS One**, v. 9, n. 7, p. 1-9, 2014.

ROMANOWSKI, K. *et al.* Long-term all-cause mortality in people treated for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 19, n. 10, p. 1129-1137, 2019.

ROUQUAYROL, M. Z.; SILVA, M. G. **Rouquayrol Epidemiologia & Saúde**. 8. ed. Rio de Janeiro: MedBook, 2018.

SANTOS, R. L.; NUNES, F. G. Mapeamento da expansão urbana e dos vetores de crescimento no município de Imperatriz–MA. **Revista Espaço e Geografia**, v. 23, n. 1, 2020.

SANTOS, V. B. **Análise espacial dos óbitos por tuberculose no estado do Maranhão**. 56f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva/CCBS) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís. 2018.

SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. São Paulo: Editora Clannad, 2020.

SHAWENO, D. *et al.* Methods used in the spatial analysis of tuberculosis epidemiology: a systematic review. **BMC medicine**, v. 16, n. 1, p. 193, 2018.

SILVA P. H. *et al.* Aspectos sociodemográficos e clínico epidemiológicos da tuberculose em um município do nordeste brasileiro. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 12, n. 5, p. e1916, 2020.

SILVA, D. R. *et al.* Fatores de risco para tuberculose: diabetes, tabagismo, álcool e uso de outras drogas. **J. bras. Pneumol**, vol.44, n.2, p.145-152, 2018.

SILVA, I. P. *et al.* Aspectos clínicos e epidemiológicos da tuberculose no município de Imperatriz, Maranhão. Enciclopédia Biosfera. Centro Científico Conhecer–Goiania, v. 13, n. 24, p. 1386, 2016.

SILVA, J. C. *et al.* Indicadores de morbilidad y caracterización epidemiológica de la tuberculosis en Imperatriz-MA, Brasil. **Evidentia**, v. 16, 2019.

SILVEIRA, R. C. C. P. **O cuidado de enfermagem e o cateter de Hickman: a busca de evidências** [Dissertação de mestrado]. Ribeirão Preto (SP): Universidade de São Paulo; 2005.

SINCLAIR, A. *et al.* Diabetes and global ageing among 65–99-year-old adults: Findings from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. **Diabetes Research and Clinical Practice**, p. 108078, 2020.

SOEIRO, Vanessa Moreira da Silva. **Indicadores de saúde de pessoas com condições crônicas de hipertensão arterial e diabetes mellitus no maranhão**. 2017. 123 f. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2016.

SOUSA, L.M.M. *et al.* A metodologia de revisão integrativa da literatura em enfermagem. **Revista Investigação em Enfermagem**, n.21, p. 17-26, 2017.

TATAR, D. *et al.* Tuberculosis in diabetics: features in an endemic area. **Jpn J Infect Dis**, v. 62, n. 6, p. 423-427, 2009.

JBI. The Joanna Briggs Institute. **The Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual 2015: methodology for JBI scoping reviews**. Adelaide: JBI; 2015.

Qi Z; Yang W; Wang YF. Epidemiological analysis of pulmonary tuberculosis in Heilongjiang province China from 2008 to 2015. **Int J Mycobacteriol**, v.6, n.3, p. 264-267, 2017.

WHO. World Health Organization. **Global tuberculosis report 2020** [internet]. Geneva: World Health Organization, 2020. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf?ua=1>. Acesso em: 22 out 2020.

WHO. World Health Organization. **The end TB Strategy**. 2015. Disponível em: <<http://www.who.int/tb/strategy/en/>>. Acesso em: 17 abr. 2017.

WILLIAMS, R. *et al.* Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. **Diabetes Research and Clinical Practice**, p. 108072, 2020.

WOOLDRIDGE, J.M. Introductory econometrics: a modern approach. 4. ed. Mason: South Western; 2009.

WORKNEH M. H.; BJUNE G. A.; YIMER S. A. Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: a systematic review. **PloS One**, v. 12, n. 4, p. 1-25, 2017.

WORKNEH, M. H.; Bjune, G. A.; Yimer, S. A. Prevalence and Associated Factors of Diabetes Mellitus among Tuberculosis Patients in South-Eastern Amhara Region, Ethiopia: A Cross Sectional Study. **PloS One**, v. 11, n. 1, p 1-15, 2016.

ZHANG, X.; CHEN, X.; GONG, W. Type 2 diabetes mellitus and neighborhood deprivation index: A spatial analysis in Zhejiang, China. **Journal of diabetes research**, v. 10, n. 2, p. 272-282, 2018.

Zhang Y; Wang X; Feng T et al. Analysis of spatial-temporal distribution and influencing factors of pulmonary tuberculosis in China, during 2008–2015. **Epidemiology and Infection**, v. 147, 2019.

ZHOU, T. *et al.* Meta-analytic evaluation for the spatio-temporal patterns of the associations between common risk factors and type 2 diabetes in mainland China. **Medicine**, v. 98, n. 20, p. 1-12, 2019.

APÊNDICE A – Artigo publicado na Revista de Enfermagem da UERJ



Artigo de Revisão
Review Article
Artículo de Revisión

Sousa GGS, Pascoal LM, Ferreira AGN, Rolim ILTP, Santos LFS, Neto MS
Comorbidade tuberculose/diabetes mellitus

DOI: <http://dx.doi.org/10.12957/reuerj.2020.50255>

Caracterização clínico-epidemiológica da comorbidade tuberculose/diabetes mellitus: revisão integrativa

Clinical-epidemiological characterization of tuberculosis / diabetes comorbidity: integrative review

Caracterización clínico-epidemiológica de la comorbilidad tuberculosis / diabetes: revisión integradora

Giana Gislanne da Silva de Sousa[✉]; Lívia Maia Pascoal[✉]; Adriana Gomes Nogueira Ferreira[✉];
Isaura Leticia Tavares Palmeira Rolim[✉]; Lívia Fernanda Siqueira Santos[✉]; Marcelino Santos Neto[✉]

RESUMO

Objetivo: sintetizar as evidências científicas acerca de características sociodemográficas, indicadores epidemiológicos de morbidade e manifestações clínicas dos casos associados de tuberculose e diabetes mellitus. **Método:** revisão integrativa da literatura com buscas realizadas nas bases Scopus, Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* e nos portais *National Library of Medicine*, *Biblioteca Virtual em Saúde Brasil* e *Scientific Electronic Library Online*, sendo a amostra final foi composta por dezesseis estudos. **Resultados:** observou-se que a alta prevalência de diabetes contribuiu para o aumento dos casos de tuberculose. Os pacientes com a comorbidade tendem a apresentar idade avançada, serem do sexo feminino e possuírem renda familiar mais baixa. O diabetes afeta negativamente a gravidade da tuberculose pulmonar, provocando sintomas mais graves. **Conclusão:** as evidências apontadas têm potencial para guiar as intervenções em saúde e possibilitam a implementação de ações de saúde mais efetivas.

Descritores: Epidemiologia; Tuberculose; Diabetes Mellitus; Comorbidade.

ABSTRACT

Objective: to summarize the scientific evidence from sociodemographic characteristics, epidemiological indicators of morbidity, and clinical manifestations of cases of tuberculosis associated with diabetes mellitus. **Method:** this integrative review searched for literature in the Scopus, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature, and Medical Literature Analysis and Retrieval System Online databases, and in the National Library of Medicine, Virtual Health Library Brazil and Scientific Electronic Library Online portals. The final sample comprised of sixteen studies. **Results:** the high prevalence of diabetes was found to contribute to the increase in tuberculosis cases. Patients with comorbidity tended to be older, female and with lower family income. Diabetes affects the severity of pulmonary tuberculosis adversely, causing more severe symptoms. **Conclusion:** the evidence found has the potential to guide health interventions and enable more effective health actions to be implemented.

Descriptors: Epidemiology; Tuberculosis; Diabetes Mellitus; Comorbidity.

RESUMEN

Objetivo: resumir la evidencia científica a partir de características sociodemográficas, indicadores epidemiológicos de morbilidad y manifestaciones clínicas de los casos de tuberculosis asociados a diabetes mellitus. **Método:** esta revisión integradora buscó literatura en las bases de datos Scopus, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature y Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, y en los portales *National Library of Medicine*, *Virtual Health Library Brasil* y *Scientific Electronic Library Online*. La muestra final estuvo compuesta por dieciséis estudios. **Resultados:** se encontró que la alta prevalencia de diabetes contribuyó al aumento de casos de tuberculosis. Los pacientes con comorbilidad tendían a ser mayores, mujeres y con menores ingresos familiares. La diabetes afecta negativamente la gravedad de la tuberculosis pulmonar, provocando síntomas más graves. **Conclusión:** la evidencia encontrada tiene el potencial de orientar las intervenciones de salud y permitir la implementación de acciones de salud más efectivas.

Descriptores: Epidemiología; Tuberculosis; Diabetes Mellitus; Comorbilidad.

INTRODUÇÃO

O panorama epidemiológico da tuberculose (TB) apresenta-se impactante em termos de saúde pública, visto que dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2017, revelaram a existência de 10 milhões de pessoas com TB e 1,6 milhão de mortes, além de um terço da população estar infectada e apresentar 10% de chance de desenvolver a doença ao longo da vida¹.

O maior risco de adoecimento pela TB está nos primeiros dois anos após a primoinfecção, mas o período de latência pode se estender até décadas e alguns fatores relacionados ao sistema imunológico podem aumentar o risco de adoecimento, dentre eles, destacam-se a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), doenças ou tratamentos imunossupressores, idade (menor do que 2 anos ou maior do que 60 anos) e o diabetes mellitus (DM)².

Pesquisa financiada pelo Programa Nacional de Cooperação Acadêmica na Amazônia (PROCAD Amazônia)/Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e da Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA)

Autor correspondente: Giana Gislanne da Silva de Sousa. E-mail: giana.a@outlook.com.

Editor responsável: Mercedes Neto.

Recebido em: 17/04/2020 – Aprovado em: 10/09/2020

Rev enferm UERJ, Rio de Janeiro, 2020; 28:e50255

p-1



Artigo de Revisão
Review Article
Artículo de Revisión

Sousa GGS, Pascoal LM, Ferreira AGN, Rolim ILTP, Santos LFS, Neto MS
Comorbidade tuberculose/diabetes mellitus

DOI: <http://dx.doi.org/10.12957/ruerj.2020.50255>

O DM, destaca-se como uma doença metabólica de origem multifatorial, caracterizada pelos altos níveis de glicose no sangue, além disso fragiliza o sistema imunológico do indivíduo, deixando-o mais susceptível às infecções. E, assim como a TB, também é uma prioridade de Saúde Pública¹, estando associado a várias complicações como o acidente vascular encefálico, a doença cardiovascular, a insuficiência renal e a ferida crônica². Especificamente no ano de 2019, estimou-se que em todo o mundo havia 463 milhões de pessoas com DM e, aproximadamente 4,2 milhões de mortes no mundo foram atribuídas a esta doença³.

Verifica-se que os portadores de DM possuem cerca de três vezes mais chances de desenvolver TB ativa e, mesmo quando estes realizam o tratamento adequado, existe um aumento do risco de reinfeção ou óbito^{2,6}. Acrescenta-se ainda que a distribuição espacial desta comorbidade no mundo pode ser explicada pelos fatores sociodemográficos e econômicos por existir uma forte relação entre as doenças e as condições sociais e determinantes de saúde^{7,8}. Outrossim, as evidências atuais sugerem que, além dos fatores de risco individuais e sociais, fatores ecológicos, geográficos, climáticos e socioeconômicos incrementam a prevalência da comorbidade^{6,8}.

Nessa perspectiva, as informações acerca de características sociodemográficas, clínicas e de indicadores epidemiológicos de morbidade (incidência e prevalência) dos casos associados de TB e DM permitem compreender a sua dinâmica no espaço e no espaço-tempo e as associações com as características locais⁹, apontando áreas e populações susceptíveis para sua ocorrência.

Ressalta-se que tais informações podem contribuir para que os profissionais e serviços de saúde promovam melhor controle da comorbidade, por servirem como um instrumento para auxiliar no gerenciamento e planejamento de estratégias de saúde direcionadas para o controle e prevenção de doenças¹⁰. Desse modo, evidencia-se a necessidade de atualizar e expandir o conhecimento, por meio da análise da literatura e a inclusão de estudos que evidenciem a associação TB/DM.

O objetivo do presente estudo foi sintetizar as evidências acerca de características sociodemográficas, indicadores epidemiológicos de morbidade e manifestações clínicas e dos casos associados de TB e DM.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa, método que visa fornecer uma visão abrangente sobre determinado tema, com a finalidade de compreender melhor um fenômeno preocupante¹¹. Para sua elaboração, foram seguidas as etapas: elaboração da questão de pesquisa, busca de dados na literatura, avaliação dos dados, análise de dados e apresentação dos resultados.

Para guiar a coleta de dados utilizou-se a estratégia PICO (População ou problema, Fenômeno de interesse e Contexto). O Problema (P) abrangeu a comorbidade TB/DM, o Interesse (I), características sociodemográficas, indicadores epidemiológicos de morbidade e manifestações clínicas e o Contexto (Co) referiu-se aos estudos realizados mundialmente¹². Desse modo, estabeleceu-se a questão norteadora: "Quais são as evidências científicas disponíveis na literatura sobre características sociodemográficas, indicadores epidemiológicos de morbidade e manifestações clínicas da comorbidade TB/DM no mundo?".

A busca na literatura ocorreu no mês de agosto de 2020 nas bases de dados Scopus, Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) por meio do portal Biblioteca Virtual em Saúde Brasil (BVS) e no Scientific Electronic Library Online (SciELO). Foram empregados os Descritores em Ciências da Saúde (DECS): "Tuberculose", "Diabetes Mellitus", "Epidemiologia" e "Sinais e Sintomas". Também foram cruzados seus correspondentes em inglês do *Medical Subject Headings (MeSH) da National Library: Tuberculosis, Diabetes Mellitus, Epidemiology e Signs and Symptoms*. Os descritores foram combinados utilizando os operadores booleanos AND e OR. Os cruzamentos foram realizados da seguinte forma: ("Tuberculosis" AND "Diabetes Mellitus") AND ("Epidemiology" OR "Signs and Symptoms").

Para seleção dos estudos foram adotados os seguintes critérios de inclusão: artigos científicos originais, disponibilizados de forma gratuita na íntegra, nos idiomas português, inglês ou espanhol, sem delimitação de tempo. Foram excluídos os editoriais, cartas ao editor, resumos, opinião de especialistas, revisões, resenhas, livros, capítulos de livros, teses e dissertações.

Os estudos foram pré-selecionados por meio de uma leitura minuciosa dos títulos e dos resumos para identificar os que apresentavam relação com a questão norteadora da revisão e com os critérios de inclusão e exclusão adotados. A estratégia de busca foi fundamentada pelo *Preferred Reporting Items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA)*¹³.

Para a análise e extração dos dados utilizou-se um instrumento validado que contempla os dados referentes a identificação do artigo, local de realização do estudo, características metodológicas e avaliação do rigor científico¹⁴.



Na etapa de avaliação dos estudos, o rigor científico foi analisado considerando o delineamento de pesquisa de cada estudo para a identificação do nível de evidência, baseado no sistema de classificação de evidências que categoriza os estudos de forma hierárquica de acordo com a abordagem metodológica¹⁵. Tal escolha foi fundamentada por esse sistema proporcionar subsídios para avaliação crítica de estudos realizados para tomada de decisão no tocante a implementação das evidências científicas à prática clínica. Desse modo, os artigos foram classificados em: I– aqueles que apresentaram evidências oriundas de revisões sistemáticas ou meta-análise de relevantes ensaios clínicos; II– evidências derivadas de pelo menos um ensaio clínico randomizado controlado bem delineado; III– ensaios clínicos bem delineados sem randomização; IV– estudos de coorte e de caso-controlado bem delineados; V– revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos; VI– evidências derivadas de um único estudo descritivo ou qualitativo; VII– opinião de autoridades ou relatório de comitês de especialistas. Ressalta-se que as evidências de níveis I e II são consideradas fortes, níveis III a V moderadas e VI a VII fracas¹⁵.

RESULTADOS

A partir dos critérios estabelecidos para revisão integrativa, foram selecionados 16 estudos, publicados entre os anos de 2009 e 2020. Os resultados encontrados na busca estão expostos no fluxograma (Figura 1), adaptado do PRISMA¹³.

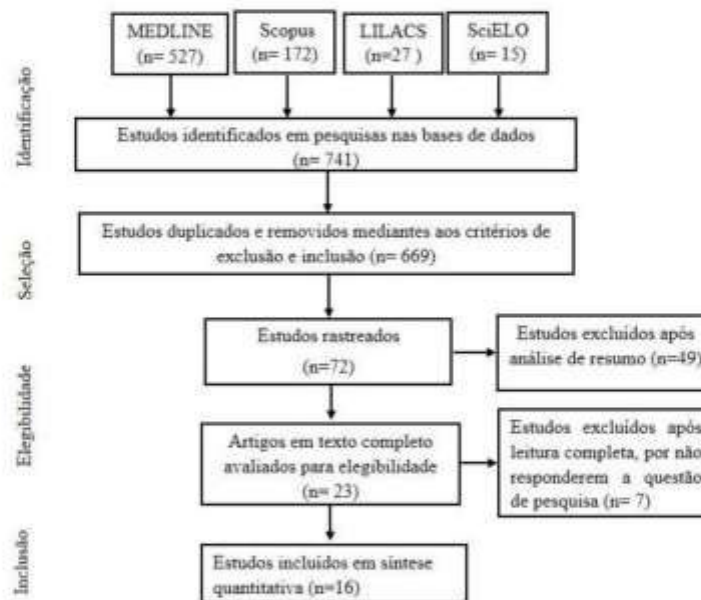


FIGURA 1: Fluxograma de seleção dos estudos encontrados. São Luís, MA, Brasil, 2020

A maioria absoluta (93,7%) das pesquisas objetivou descrever e comparar as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com TB e DM, e apenas um artigo abordou a temática da análise espacial.

Sobre o cenário dos estudos, destaca-se que seis foram realizados no Brasil¹⁶⁻²¹, três no México²²⁻²⁴ e os outros na Índia²⁴, Etiópia²⁵, Espanha²⁷, China²⁸, Chile²⁹ e Turquia³⁰, apenas um analisou estimativas de diversos países³¹.

Quanto ao nível de evidência, sete (43,7%) foram classificados como nível IV, sendo cinco de coorte retrospectiva e dois de coorte prospectiva, e 9 (56,25%) foram classificados como nível VI, envolvendo a maioria dos estudos de natureza transversal, demonstrando que os estudos elegíveis foram classificados com evidências moderadas e fracas.

Considerando os indicadores epidemiológicos de morbidade, os estudos revelaram que algumas regiões do mundo com alta prevalência de DM apresentaram maior incidência de TB^{18,20,21,26,27,29-31}. A prevalência da TB entre os pacientes com DM foi maior do que na população em geral^{18,26,31} e um estudo apontou que os pacientes com DM apresentaram mais chance de ter TB¹⁸.



Em se tratando de características sociodemográficas dos casos, a comorbidade esteve associada com a idade avançada^{16-22,24-27,30}, sexo feminino^{18-19, 24-26, 29} e renda familiar baixa^{18,25}.

Em relação aos aspectos clínicos, pacientes comórbidos apresentaram maior gravidade nos sintomas do que aqueles sem DM, sendo mais frequentes: tosse, expectoração, hemoptise, febre, fadiga, sudorese noturna, fraqueza, diarreia, cefaleia, dores nas pernas e mal-estar^{18,19}. Além disso, tiveram maior chance de apresentar padrões cavitários no raio X de tórax, baciloscopia positiva^{17,19,21,22,27-28,30}, atraso na conversão do escarro^{19,22}, falha no tratamento^{16,24,26} e maior chance de desenvolver tuberculose multirresistente (TBMR)¹⁸.

Evidenciou-se ainda que existe agregação espacial dos pacientes com DM/TB em torno do centro de saúde onde receberam cuidados²¹. As Figuras 2 e 3 destacam os autores, países de realização dos estudos, níveis de evidência, assim como os objetivos e os principais achados nos estudos selecionados.

Autores / Local	Nível de evidência	População (N) e/ou Amostra (n)	Objetivos	Principais Achados
Evangelista et al, Brasil, 2020 ¹⁶	IV	Casos notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificações – SINAN (N= 709.429).	Conhecer a situação clínico-epidemiológica dos casos notificados de TB/DM por faixa etária no Brasil.	A comorbidade TB/DM foi encontrada em 6,0% dos casos, principalmente em homens de 18 a 59 anos, entretanto as mulheres adolescentes e as mulheres mais velhas apresentaram uma chance maior de ter TB/DM. Observou-se um aumento da TBMR em todas as faixas etárias entre os pacientes com TBDM.
Abreu et al, Brasil 2020 ¹⁷	IV	Casos de tuberculose e diabetes notificados nas bases nacionais do Sinan e do Hiperdia (N= 338.825)	Analisar o perfil sociodemográfico e as características do diagnóstico e tratamento dos casos de tuberculose com e sem diabetes no Brasil.	A comorbidade foi encontrada em 7,2% dos casos. Houve associação com o sexo feminino, nas faixas etárias 40–59 anos e ≥ 60 e resultado positivo da baciloscopia.
Leal et al, Brasil, 2017 ¹⁸	VI	Indivíduos em tratamento para tuberculose em Salvador (n= 323).	Descrever e comparar as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com TB, com e sem diabetes.	A prevalência da comorbidade foi de 14,6%, este grupo era mais velho tinham um nível educacional mais elevado e uma renda familiar mais baixa. Os pacientes apresentaram cicatrização lenta de fendas, fadiga, dores no corpo e maior média de duração da febre e outros sintomas.
Gil-Santana et al, Brasil, 2016 ¹⁹	IV	Casos de TB atendidos no IBT (N=408).	Comparar a apresentação clínica e os desfechos da TB em pacientes diabéticos e não diabéticos atendidos em centros de referência de atendimento primário em uma área altamente endêmica de TB no Brasil.	Os pacientes com DM eram mais velhos, apresentaram maior frequência de tosse, sudorese noturna, hemoptise e mal-estar e maior frequência de baciloscopia positiva. A maior gravidade da TB foi associada à comorbidade TB-diabetes.
Reis-Santos et al, Brasil, 2014 ²⁰	VI	Casos de TB reportados ao SINAN (N= 990.017).	Avaliar os fatores sociodemográficos e clínicos que podem influenciar o resultado da TB em pacientes com DM.	A chance de morte foi maior para os indivíduos com 60 anos de idade, institucionalizado em abrigo, alcoolistas, HIV/AIDS, TB pulmonar e extrapulmonar, com tipo de tratamento desconhecido.
Reis-Santos et al, Brasil, 2013 ²¹	VI	Casos de TB reportados ao SINAN (N= 84.691).	Avaliar as diferenças sociodemográficas e clínicas em pacientes com TB com e sem DM.	Os sujeitos com TB/DM eram mais velhos, apresentavam teste de baciloscopia positiva inicial e maior probabilidade de morrer de TB, tinham menos probabilidade de ter sido institucionalizados, maior chance de desenvolver TB extra pulmonar e retornar ao tratamento de TB após abandono.

IBIT=Instituto Brasileiro para Investigação da Tuberculose em Salvador; SINAN= Sistema de Informação de Agravos de Notificação; TBMR= tuberculose multirresistente.
FIGURA 2: Distribuição dos artigos nacionais incluídos na revisão. São Luís, MA, Brasil, 2020



Artigo de Revisão
Review Article
Artículo de Revisión

Sousa GGS, Pascoal LM, Ferreira AGM, Rolim ILTP, Santos LFS, Neto MS
Comorbidade tuberculose/diabetes mellitus

DOI: <http://dx.doi.org/10.12957/ruerj.2020.50255>

Autores / Local	Nível de evidência	População (N) e/ou Amostra (n)	Objetivos	Principais Achados
Jiménez-Corona et al, México, 2012 ²²	IV	Indivíduos com tuberculose no sul do México (n=1262)	Determinar as consequências clínicas da tuberculose pulmonar (TBP) entre pacientes com (DM).	A prevalência de DM foi de 29,63%. Pacientes comórbidos apresentaram manifestações clínicas mais graves como: cavidades de qualquer tamanho na radiografia de tórax, retardo na conversão de escarro, maior probabilidade de falha no tratamento recorrência e recidiva. Identificou-se agrupamento molecular e agregação espacial dos pacientes com DM e TB.
Blanco-Guillot et al, México, 2018 ²³	IV	Indivíduos com TB pulmonar registrados no Registro Nacional de Tuberculose (n=1105).	Testar a hipótese de que a DM e TBP ocorrem em agregações espaciais e moleculares.	
Delgado-Sánchez et al, México, 2015 ²⁴	VI	Casos de TB pulmonar contidos no Registro Nacional de Tuberculose (N=181.378).	Descrever as condições clínicas de TB pulmonar associadas e não associadas à DM e a compilação dos resultados do tratamento em pacientes com e sem DM.	As incidências de TB pulmonar associadas ao DM aumentaram, contrastando com as taxas de TB pulmonar sem DM, que diminuíram. Os pacientes com TB/DM eram mais propensos a serem mulheres, idosos, residentes na região urbana e apresentaram maior probabilidade de falha terapêutica.
Pande et al, Índia, 2019 ²⁵	IV	Adultos hospitalizados com diagnóstico de TB pulmonar (PTB) ou TB extrapulmonar	Estimar a prevalência de DM em pacientes adultos com TB hospitalizados e avaliar os fatores associados a maior prevalência de DM entre pacientes com TB.	A prevalência geral de DM entre os pacientes com TB foi de 25,3%. Pacientes com TB com idade acima de 41 anos tiveram maior chance de apresentar DM. As mulheres tiveram menor chance de apresentar DM do que os pacientes do sexo masculino com TB.
Workneh et al, Etiópia 2016 ²⁶	VI	Pacientes com TB recém-diagnosticados que frequentavam clínica de tratamento (n=1314).	Determinar a prevalência e analisar os fatores associados à comorbidade de TB e DM na região de Amhara do Sudeste, Etiópia.	A prevalência de DM foi estimada em 8,3% entre o paciente com TB. Os fatores associados a comorbidade TB-DM foram sexo feminino, idade maior que 41 anos, TB pulmonar e com história familiar de DM.
Moreno-Martínez et al, Espanha, 2015 ²⁷	VI	Casos diagnosticados com TB ativa detectados pelo Programa para Prevenção e Controle da Tuberculose (N=5849).	Analisar a prevalência de DM e seus fatores associados em adultos com TB em uma cidade grande de um país industrializado.	A prevalência variou de 4,0% a 7,2%. Os fatores associados a TB/DM foram: nascidos na Espanha, idade maior que 40 anos e padrões cavitários no raio X de tórax.
Hongguan et al, China, 2014 ²⁸	IV	Indivíduos com TB pulmonar registrados no programa de controle para TB em Pequim (n=1126).	Explorar o impacto do DM na apresentação clínica e no resultado do tratamento da tuberculose pulmonar (TBP) na China.	O DM estava associado a maior proporção de baciloscopia positiva, maior proporção de cavidades pulmonares e aos sintomas: tosse, expectoração, hemoptise, sudorese noturna e fraqueza.
Herrera et al, Chile, 2013 ²⁹	VI	Casos de tuberculose notificados no Registro Nacional de Tuberculose de uma região metropolitana (N=821).	Determinar a prevalência de DM entre os casos de TB diagnosticados em 2012 em Santiago do Chile na área metropolitana, e estimar a associação dessas duas doenças.	A prevalência de DM foi de 15,6%. A taxa de incidência estimada de TB entre a população diabética é 1,7 vezes maior que a população geral da região.
Tatar et al, Turquia, 2009 ³⁰	VI	Casos de TB registrados no Dispensário de Tuberculose Esrefpasa em Izmir, Turquia (N=1.063).	Avaliar as características da TB em diabéticos na região.	A prevalência foi de 7,3% de TB em pacientes com DM. A formação de cavidades e a localização atípica foram mais encontradas em diabéticos, além de maior duração do tratamento e taxa de resistência a drogas.
Badawi et al, Mundo, 2014 ³¹	VI	Estimativas de incidência e prevalência da TB e DM em 196 países.	Examinar a relação global entre a prevalência de DM e a incidência de TB para avaliar sua coexistência em todo o mundo.	Os países com alta prevalência de DM apresentaram associação significativa com a incidência de TB.

FIGURA 3: Distribuição dos artigos internacionais incluídos na revisão. São Luís, MA, Brasil, 2020



DISCUSSÃO

Os estudos selecionados nesta revisão indicaram que existe associação positiva entre a prevalência de DM e elevados índices de TB^{18,20-23,26,27,29,31}. Corroborando com tais achados, pacientes com DM tem maior risco de obter TB, com evidências consistentes de um aumento de duas a quatro vezes no risco de desenvolver TB³².

Foi evidenciado que o DM gera impacto nas taxas de TB em alguns países, sobretudo naqueles com alta prevalência de DM, maior que 7,6%³¹, como México (33%)²³, Índia (24,3%)²⁵ e Brasil (14,6%)³⁸. Achado este constatado em outros estudos, nos quais denotaram que países em desenvolvimento ou subdesenvolvidos, apresentaram prevalência elevada da comorbidade, a exemplo dos estudos realizados na Nigéria (9,4%)⁸ e Peru (11,1%)³³.

Nesta revisão, a maioria dos estudos apontaram que a idade avançada estava associada à comorbidade TB/DM^{16-22,24,27,29}, possivelmente deve-se ao fato de que ocorre um declínio no estado imunológico e alterações fisiológicas com avanço da idade, o que favorece tanto os agravos por doenças crônicas não transmissíveis, como por doenças infecciosas³⁴. Alterações da função pulmonar e no clearance mucociliar em pessoas de idade avançada podem favorecer uma reativação do bacilo de Koch que associada à imunossupressão causada pelo DM contribui no desenvolvimento da lesão tuberculosa³⁵.

Além disso, a incidência da TB na faixa etária acima de 40 anos coincide com o adocimento do DM, o que torna a idade um fator de risco para os pacientes com as duas doenças, visto que a associação entre TB/DM proporciona a ocorrência de sinais clínicos mais graves em paciente com TB^{18,35}. E este risco atinge principalmente o sexo feminino, visto que as mulheres acima de 60 anos têm 41% mais chance de ter DM do que mulheres em outras faixa etária³⁶.

Relacionado a isto, evidenciou-se associação entre a ocorrência da comorbidade e o sexo feminino^{16,24} e apresentaram 1,7 vezes mais chances de ter a comorbidade quando comparadas ao sexo masculino²⁶. Apontou-se que a prevalência de 19,1% entre as mulheres com diabetes foi maior que na população em geral²⁹.

O sexo feminino apresenta uma maior prevalência de DM, possivelmente relacionada às questões de gênero, pois os homens apresentam um maior desconhecimento sobre o diagnóstico da doença e comumente frequentam menos os serviços de saúde, diferentemente da mulher, que gerencia a assistência à saúde da família, e acessa periodicamente os serviços de saúde³⁰.

Ademais, aponta-se que a chance de o diabetes ser fator de risco entre as mulheres com tuberculose é maior do que para os homens²⁵. Isto pode estar relacionado à má utilização dos serviços de saúde, ao cuidado das mulheres com os doentes e à influência do estrogênio na inibição de citocinas que provoca um efeito imunossupressor potencializado pelo DM, tais fatores aumentam a vulnerabilidade das mulheres à DM e, conseqüentemente, ao TB²⁶.

Os estudos elegíveis revelaram forte relação da TB com as condições socioeconômicas desfavoráveis, visto que a concentração dos casos em determinadas regiões está relacionada com condições precárias de moradia, como casas mal ventiladas e aglomerados urbanos, fatores que determinam a influência da pobreza na transmissão do *Mycobacterium tuberculosis*^{3,18}.

Colaborando com tais dados, evidenciou-se que os pacientes com DM em países de renda média ou baixa no continente asiático em cenário de elevada taxa de incidência para TB, apresentaram maior risco de TB do que pacientes com DM em países de alta renda, como na região da Europa e nos Estados Unidos e Canadá³².

Sobre os aspectos clínicos, pacientes com a comorbidade apresentaram sinais e sintomas mais graves tendo em vista que o DM é um dos fatores de risco para o desenvolvimento de infecções, devido ao declínio na resposta imune, pois afeta as células de defesa do organismo, as células fagocíticas (macrófagos e linfócitos). Além disso, os níveis baixos de insulina e a hiperglicemia contribuem negativamente no controle dos bacilos da TB, pois alteram a função quimiotática, a fagocitose e a apresentação de antígenos^{3,37}.

Ressalta-se que a frequência da febre foi três vezes maior entre os pacientes com TB e DM, este fato decorre da elevada carga bacteriana e tempo mais lento na negativação da baciloscopia após o início do tratamento¹⁹.

Sobre a ocorrência de cavidades pulmonares e positividade na baciloscopia, estudos sugerem que uma maior taxa de positividade ao esfregaço esteja associada a maior formação de cavidades e maior dano pulmonar devido ao DM^{19,29}. Ademais, a recuperação das lesões pulmonares ocorre de maneira mais lenta no grupo de pacientes diabéticos quando comparado aos não diabéticos¹⁸.

Nessa perspectiva, aponta-se que o exame radiológico pode apresentar alterações consideradas atípicas e que as cavidades pulmonares são mais frequentes em paciente com a comorbidade³⁸, pois estes apresentam uma maior carga bacilar e maior tempo na conversão da cultura, o que aumenta o risco de recidivas e óbito nesses pacientes¹⁹.



Artigo de Revisão
Review Article
Artículo de Revisión

Sousa GGS, Pascoal LM, Ferrina AGN, Rolim ILTP, Santos LFS, Neto MS
Comorbidade tuberculose/diabetes mellitus

DOI: <http://dx.doi.org/10.12957/ruerj.2020.50255>

Em relação à falha no tratamento, os achados desta revisão são congruentes com um estudo que investigou a resistência ao tratamento da TB e comprovou que os pacientes diabéticos desenvolveram com maior frequência resistência às drogas no tratamento da TB²⁹.

É válido mencionar que estudos ecológicos contribuem para a análise de riscos socioambientais e identificação de áreas mais vulneráveis à ocorrência da comorbidade⁹. Alguns estudos evidenciaram a distribuição espacial da TB^{9,30} e do DM⁴⁰ isoladamente, porém ao considerar a infecção por TB em associação com o DM, a literatura apresenta-se escassa sobre a temática.

Estudo realizado em uma região do México de maior incidência de TB e alta prevalência de DM, utilizando a análise de Moran global, apontou uma distribuição não aleatória entre os pacientes com TB e DM que foram geoespacialmente agregados em torno do centro de saúde onde receberam cuidados de saúde²³.

Ressalta-se que as tecnologias de georreferenciamento permitem a análise espacial e espaço-temporal dos casos de TB/DM e fornecem relevante contribuição para a saúde pública, pois os mapas obtidos revelam condições socioeconômicas relacionando-as com o processo saúde-doença no território⁹. Dessa forma, sugere-se que sejam realizadas investigações científicas com essa abordagem para que haja uma melhor compreensão sobre a distribuição desta comorbidade no território, considerando-se as desigualdades socioespaciais existentes, com vistas ao direcionamento de ações estratégicas de intervenções em saúde.

Cabe ressaltar que os estudos sobre a distribuição e características sociodemográficas de doenças são relevantes, pois servem como ferramentas que podem orientar as ações de vigilância em saúde, auxiliando na formulação de políticas públicas¹⁰. Neste sentido, a síntese de informações contidas na literatura acerca das características clínico-epidemiológicas da comorbidade TB/DM realizada por meio desta revisão integrativa, contribui para prática baseada em evidência por favorecer a ligação teoria e prática¹¹, destacando pontos importantes a serem repensados e direcionados ao manejo clínico, controle e vigilância da comorbidade.

Destaca-se ainda que a maioria dos estudos selecionados foram classificados apresentando níveis de evidências moderados e fracos. É importante frisar que as mudanças e o embasamento da prática assistencial são pautados na produção de conhecimento científico, portanto, estudos com os melhores níveis de evidências são indispensáveis e essenciais para os serviços de saúde¹¹⁻¹³. Desse modo, sugere-se que estudos com evidências fortes, a exemplo de ensaios clínicos randomizados, sejam desenvolvidos, sobretudo nas regiões endêmicas para TB que apresentam elevados índices de prevalência de DM.

Limitações do estudo

Como limitações dessa revisão integrativa cita-se a possibilidade de subnotificação da casos da comorbidade, pois a maioria dos estudos utilizaram dados secundários, e no caso dos estudos realizados no Brasil, o campo de agravo associado à TB nas fichas de notificação não é de preenchimento obrigatório, o que inviabiliza o conhecimento fidedigno da situação epidemiológica da comorbidade. Ressalta-se ainda a dificuldade de acesso a algumas publicações restritas, sendo incluído no estudo apenas textos de acesso livre, disponibilizados na íntegra. Além disso, observou-se a escassez de artigos que abordam a distribuição espacial e espaço-temporal dos casos da comorbidade TB/DM e a ausência de estudos com níveis de evidências fortes.

CONCLUSÃO

Os achados apontaram que o DM afeta negativamente o controle da TB, pois contribui para aumento nas taxas de infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* em algumas regiões do mundo, sobretudo em países em desenvolvimento, provocando sintomas mais graves da TB e dificultando seu tratamento. Além disso, esta comorbidade encontra-se distribuída heterogeneamente no espaço, atingindo grupos de maior vulnerabilidade social.

Ressalta-se que a implementação de medidas com objetivo de controlar a crescente epidemia de DM, com enfoque nos principais fatores de risco, pode influenciar de forma benéfica nos índices de TB, sobretudo nas regiões onde existe forte associação entre tais afecções. Tais evidências apontadas têm potencial para guiar as intervenções em saúde e possibilitam a implementação de ações de saúde mais efetivas.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update. Geneva: WHO [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 10]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311259/9789241550512-eng.pdf?ua=1&ua=1>
2. Silva DR, Muñoz-Torrico M, Duarte R, Galvão T, Bonini EH, Arbex FF, Arbex MA, Augusto VMa, Rabahi MF, Melo FCQ. Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs. J. bras. pneumol. [Internet]. 2018 [cited 2019 Dec 10]; 44 (2): 145-52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37562017000000443>



Artigo de Revisão
Review Article
Artículo de Revisión

Sousa GGS, Pascoal LM, Ferreira AGN, Rolim ILTP, Santos LFS, Neto MS
Comorbidade tuberculose/diabetes mellitus

DOI: <http://dx.doi.org/10.12957/ruerj.2020.50255>

3. Kumar NP, Sridhar R, Nair D, Banurekha VV, Nutman TB, Babu S. Type 2 diabetes mellitus is associated with altered CD8+ T and natural killer cell function in pulmonary tuberculosis. *Immunology* [Internet], 2015 [cited 2019 Dec 10]; 144 (4): 677-86. DOI: <https://doi.org/10.1111/imm.12421>
4. Tonetto IFA, Batista MHB, Gomides DS, Pace AE. Quality of life of people with diabetes mellitus. *Rev. esc. enferm. USP* [Internet], 2019 [cited 2019 Dec 10]; 53(3): 1-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s1980-220x2018002803424>
5. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas. 9th ed.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation [Internet], 2019 [cited 2019 Dec 10]. Available from: <https://diabetesatlas.org/en/>
6. Pereira SM, Araújo GS, Souza CA, Santos T, Oliveira MG, Barreto ML. Association between diabetes and tuberculosis: case-control study. *Rev. Saúde Pública* [Internet], 2016 [cited 2019 Dec 10]; 50 (82):1-7. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2016050006374>
7. Ekeke KN, Ukwaja K, Chukwu JN, Nwafor CC, Meka AD, Egbagbe EE. Screening for diabetes mellitus among tuberculosis patients in Southern Nigeria: a multi-centre implementation study under programme settings. *Sci Rep* [Internet], 2017 [cited 2019 Dec 10]; (7): 1-8. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep44205>
8. Ibiapina É, Bernardes, A. Health maps and the contemporary visibility regime. *Saude soc.* [Internet], 2019 [cited 2019 Dec 10]; 28 (1): 322-36. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-12902019170982>
9. Pereira AGL, Escosteguy CC, Valencia LIO, Magalhães MAFM, Medronho RA. Spatial analysis of tuberculosis cases and association with socioeconomic factors: an experience in the city of Rio de Janeiro. *Cad. saúde colet.* [Internet], 2018 [cited 2019 Dec 10]; 26 (2): 203-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1414-462x201800020013>
10. Leal BN, Rodrigues ILA, Nogueira LMV, Mesquita CR, Caldas RJC, Santos BO. Controle da tuberculose, serviços de atenção primária em saúde e o geoprocessamento: revisão integrativa da literatura. *Rev. G&S* [Internet], 2019 [cited 2020 Jul 14]; 10 (1): 22-32, 2019. DOI: <https://doi.org/10.26512/gsv10i1.22563>
11. Ercole FF, Melo LSD, Alcoforado CLGC. Integrative review versus systematic review. *Rev. Min. Enferm.* [Internet], 2014 [cited 2019 Dec 10]; 18(1): 9-11. DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/1415-2762.20140001>
12. The Joanna Briggs Institute (JBI). *The Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual 2015: methodology for JBI scoping reviews.* Adelaide: JBI; 2015. [cited 2019 Dec 10]. Available from: <https://nursing.lsuhs.edu/JBI/docs/ReviewersManuals/Scoping-.pdf>
13. Galvão TF, Pansani TSA, Harrad D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol. Serv. Saúde* [Internet], 2015 [cited 2019 Dec 10]; 24 (2): 335-42. DOI: <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742015000200017>
14. Silveira, RCCP. *O cuidado de enfermagem e o cateter de Hickman: a busca de evidências* [Master thesis]. Ribeirão Preto (SP): Universidade de São Paulo; 2005.
15. Melnyk BM, Fineout-overholt E. *Making. The case for evidence-based practice.* In: Melnyk BM, Fineout-Overholt E. *Evidence-based practice in nursing & healthcare: a guide to best practice.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
16. Evangelista MSN, Maia R, Toledo JP, Abreu RG, Barreira D. Tuberculosis associated with diabetes mellitus by age group in Brazil: a retrospective cohort study, 2007-2014. *Braz. J. Infect. Dis.* [Internet], 2020 [cited 2020 Aug 13]; 24(2): 130-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.03.005>
17. Abreu RG, Rolim LS, Sousa AA, Oliveira MRF. Tuberculosis and diabetes: association with sociodemographic characteristics and diagnosis and treatment of tuberculosis. *Brazil, 2007-2011. Rev. bras. epidemiol.* [Internet], 2020 [cited 2020 Aug 13]; 23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1980-549720200009>
18. Leal SB, Araújo GS, Nery JS, Santos CAT, Oliveira MG, Barreto ML, Pereira SM. Clinical and epidemiological aspects of cases of tuberculosis associated with diabetes in Salvador, Bahia, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [Internet], 2017 [cited 2019 Dec 10]; 50 (3): 408-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0409-2016>
19. Gil-Santana L, Almeida-Junior JL, Oliveira CAM, Hickson LS, Daltró C, Castro S, Kornfeld HE, et al. Diabetes Is Associated with Worse Clinical Presentation in Tuberculosis Patients from Brazil: A Retrospective Cohort Study. *PLoS ONE* [Internet], 2016 [cited 2019 dez 4]; 11 (1): 1-13. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146876>
20. Reis-Santos B, Gomes T, Locatelli R, Oliveira ER, Sanchez MN, Horta BL, et al. Treatment Outcomes in Tuberculosis Patients with Diabetes: A Polytomous Analysis Using Brazilian Surveillance System. *PLoS One* [Internet], 2014 [cited 2019 Dec 10]; 9 (7): 1-9. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100082>
21. Reis-Santos B, Locatelli R, Horta BL, Faerstein E, Sanchez MN, Riley LW, Maciel EL. Socio-Demographic and Clinical Differences in Subjects with Tuberculosis with and without Diabetes Mellitus in Brazil – A Multivariate Analysis. *PLoS One* [Internet], 2013 [cited 2019 dez 04]; 8(4): 1-6. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062604>
22. Jiménez-Corona ME, Cruz-Hervert LP, García-García L, Ferreyra-Reyes L, Delgado-Sánchez G, Bobadilla-del-Valle M, et al. Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. *Thorax* [Internet], 2013 [cited 2019 Dec 10]; 68 (3): 214-20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-201756>
23. Blanco-Guillot F, Castañeda-Cediel ML, Cruz-Hervert P, Ferreyra-Reyes L, Delgado-Sánchez G, Ferreira-Guerrero E, et al. Genotyping and spatial analysis of pulmonary tuberculosis and diabetes cases in the state of Veracruz, Mexico. *PLoS One* [Internet], 2018 [cited 2019 Dec 10]; 13(3): 1-20. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193911>
24. Delgado-Sánchez G, García-García L, Castellanos-Joya M, Cruz-Hervert P, Ferreyra-Reyes L, Ferreira-Guerrero E, et al. Association of Pulmonary Tuberculosis and Diabetes in Mexico: Analysis of the National Tuberculosis Registry 2000-2012. *PLoS One* [Internet], 2015 [cited 2019 Dec 10]; 10(6):1-14. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129312>
25. Pande T, Huddart S, Xavier W, Kulavalli, S, Chen T, Pai M, Saravu K. Prevalence of diabetes mellitus amongst hospitalized tuberculosis patients at an Indian tertiary care center: A descriptive analysis. *PLoS one* [Internet], 2018 [cited 2020 Aug 13]; 13(7). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200838>



Artigo de Revisão
Review Article
Artículo de Revisión

Sousa GGS, Pascoal LM, Ferrmina AGN, Rolim ILTP, Santos LFS, Neto MS
Comorbidade tuberculose/diabetes mellitus

DOI: <http://dx.doi.org/10.12957/ruerj.2020.50255>

26. Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA. Prevalence and Associated Factors of Diabetes Mellitus among Tuberculosis Patients in South-Eastern Amhara Region, Ethiopia: A Cross Sectional Study. *PLoS One* [Internet], 2016 [cited 2019 Dec 10]; 11(1):1-15. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147621>
27. Moreno-Martínez A, Casals M., Orcau À, Gorrindo P, Masdeu E, Cayla, JA. Factors associated with diabetes mellitus among adults with tuberculosis in a large European city, 2000-2013. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* [Internet], 2015 [cited 2019 Dec 10]; 19 (12): 1507-12. DOI: <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0102>
28. Hongguang C, Min L, Shiwen J, Fanghui G, Shaoping H, Tiejie, G, et al. Impact of diabetes on clinical presentation and treatment outcome of pulmonary tuberculosis in Beijing. *Epidemiology and Infection* [Internet], 2015 [cited 2019 Dec 10]; 143 (1): 150-6. DOI: <https://doi.org/10.1017/S095026881400079X>
29. Herrera MT, Leiva ZE, Martín HF, Miranda DM, Morales OC. Associated tuberculosis and diabetes mellitus in Santiago de Chile Metropolitan area. *Rev. chil. enferm. respir.* [Internet], 2013 [cited 2019 Dec 10]; 29 (3): 171-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482013000300008>
30. Tatar D, Senol G, Alptekin S, Karakurum C, Aydin M, Coskunol I. Tuberculosis in diabetics: features in an endemic area. *Jpn J. Infect. Dis.* [Internet], 2009 [cited 2019 Dec 10]; 62(6): 423-7. DOI: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19934532/>
31. Badawi A, Sayegh S, Sallam M, Sadoun E, Al-Thani M, Alam MW, Arora P. The global relationship between the prevalence of diabetes mellitus and incidence of tuberculosis: 2000-2012. *Glob. J. Health Sci.* [Internet], 2014 [cited 2019 Dec 04]; 7(2): 183-91. DOI: <http://dx.doi.org/10.5539/gjhs.v7n2p183>
32. Al-Rifai RH, Pearson F, Critchley JA, Abu-Raddad LJ. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet], 2017 [cited 2019 Dec 10]; 12 (11): 1-26. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187967>
33. Magee MJ, Bloss E, Shin SS, Contreras C, Huaman HA, Ticona JC, et al. Clinical characteristics, drug resistance, and treatment outcomes among tuberculosis patients with diabetes in Peru. *Int. J. Infect. Dis.* [Internet], 2013 [cited 2019 Dec 10]; 17(6): 404-12. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187967>
34. Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA. Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: a systematic review. *PLoS One* [Internet], 2017 [cited 2019 Dec 10]; 12(4):1-25. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175925>
35. Lacerda SNB, Silva TD, Araújo PD, Pinto ML, Figueiredo TMRM. The comorbidity tuberculosis and diabetes mellitus. *Rev. Enferm. UFPE* [Internet], 2016 [cited 2019 Dec 10]; 10(1): 239-47. Available from: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/download/10946/12254>
36. Macedo JL, Oliveira ASDS, Pereira IC, Reis ER, Assunção MDJM. Epidemiological profile of diabetes mellitus in northeastern Brazil. *Res. Soc. Dev.* [Internet], 2019 [cited 2019 Dec 10]; 8 (3):1-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v8i3.826>
37. Kumar NP, Banurekha VV, Nair D, Sridhar R, Kornfeld H, Nutman TB, Babu S. Coincident pre-diabetes is associated with dysregulated cytokine responses in pulmonary tuberculosis. *PLoS One* [Internet], 2014 [cited 2020 Jan 03]; (9): 1-8. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112108>
38. Alavi SM, Khoshko MM, Salmanzadeh S, Eghtesad M. Comparison of Epidemiological, Clinical, Laboratory and Radiological Features of Hospitalized Diabetic and Non Diabetic Patients with pulmonary tuberculosis at Razi Hospital in Ahavaz Jundishapur. *J. Microbial.* [Internet], 2014 [cited 2020 Jan 03]; (7):1-5. DOI: <https://dx.doi.org/10.5812%2Fjmm.12447>
39. Marques M, Cunha EAT, Evangelista MDSN, Basta PC, Marques AMC, Croda, J, Andrade SMO. Antituberculosis-drug resistance in the border of Brazil with Paraguay and Bolivia. *Rev. Panam. Salud Publica* [Internet], 2017 [cited 2019 Dec 10]; (41): 1-8. DOI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6645181/#>
40. Zhou T, Liu X, Liu Y, Li X. Meta-analytic evaluation for the spatio-temporal patterns of the associations between common risk factors and type 2 diabetes in mainland China. *Medicine* [Internet], 2019 [cited 2019 Dec 10]; 98(20): 1-12. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015581>

ANEXO A – Parecer consubstanciado do CEP

UFMA - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO MARANHÃO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: COMORBIDADE TUBERCULOSE/DIABETES: ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS, ANÁLISE ESPACIAL E ESPAÇO-TEMPORAL EM IMPERATRIZ MA

Pesquisador: Marcelino Santos Neto

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 19747619.5.0000.5087

Instituição Proponente: Universidade Federal do Maranhão

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.694.535

Apresentação do Projeto:

A associação entre TB e DM representa uma carga negativa à saúde da população, por isso existe a necessidade de compreender a distribuição dessas doença no espaço e no espaço-tempo urbano, para que as intervenções em saúde sejam mais efetivas e direcionadas aos territórios e populações vulneráveis. Frente a isso, este estudo tem como objetivo analisar os aspectos clínico-epidemiológicas da comorbidade TB/DM e sua distribuição espacial e espaço-temporal em Imperatriz (MA). Trata-se de um estudo descritivo e ecológico, cujas unidades de análise serão os setores censitários de Imperatriz (MA). Serão incluídos no estudo todos os casos de TB registrados no SINAN no período compreendido entre janeiro de 2009 a dezembro de 2018 com agravo associado DM do município de Imperatriz- MA. Os dados da pesquisa serão obtidos através do SINAN do Serviço de Vigilância em Saúde (SVS) da Unidade Gestora Regional de Saúde de Imperatriz (UGRSI). A análise de dados será realizada em duas etapas, fase exploratória dos dados e análise espacial e espacial da comorbidade TB/DM. A análise exploratória dos dados, através de medidas de tendência central e distribuição de frequência das variáveis investigadas, com posterior aplicação do teste qui-quadrado de proporções será realizada no software Statistica®. No tocante a análise espacial, proceder-se-á primeiramente a geocodificação dos dados na base de arruamentos do município, utilizando o software TerraView versão 4.2.2 para posterior realização da análise da densidade de pontos - Estimativa de Intensidade Kernel, análise por área e varredura

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br

Continuação do Parecer: 3.694.535

espacial/espaco-temporal. A elaboração dos mapas temáticos serão realizados no ArcGis versão 10.1. As características clínicas e epidemiológicas dos óbitos casos de tuberculose e diabetes evidenciadas nessa proposta, bem como a identificação dos locais prioritários para o controle e a vigilância da doença, poderão auxiliar a gestão pública na diminuição das iniquidades em saúde e permitir uma otimização dos recursos, fornecendo subsídios para a escolha de estratégias e intervenções específicas direcionadas às populações vulneráveis.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar os aspectos clínico-epidemiológicas da comorbidade TB/DM e sua distribuição espacial e espaço-temporal em Imperatriz (MA).

Objetivo Secundário:

Caracterizar o perfil clínico-epidemiológico dos casos de TB/DM notificados; Determinar a prevalência da comorbidade TB/DM no período analisado; Verificar se há associação das variáveis clínicas e epidemiológicas sob investigação com a comorbidade TB/DM; Identificar as áreas geográficas do município potencialmente vulneráveis à ocorrência da associação TB/DM; Identificar aglomerados espaciais e espaço-temporais de risco para a da comorbidade.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A pesquisa oferece riscos mínimos pois serão utilizados dados secundários do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Por se tratar de um estudo ecológico, os indivíduos não serão identificados. Não se pretende nenhuma inferência ou mudança intencional nas variáveis dos casos sob investigação.

Benefícios:

O presente estudo, além de caracterizar aspectos clínico-epidemiológicos dos casos de comorbidade TB/diabetes, destacará a importância da utilização de ferramentas de análise espacial, tais como estimador de intensidade de Kernel e análise de varredura espacial e espaço-temporal pelos serviços de saúde para contribuir na identificação de áreas vulneráveis à ocorrência dessa comorbidade e na redução das diferenças de exposição e vulnerabilidade à tais doenças, não apenas para a melhoria do acesso aos cuidados de saúde, como também para introdução de dispositivos que beneficiem as ações intersetoriais e a proteção social.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa esta bem elaborada e com todos os elementos necessários ao seu pleno

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
 Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética CEP: 65.080-040
 UF: MA Município: SAO LUIS
 Telefone: (98)3272-8708 Fax: (98)3272-8708 E-mail: cepufma@ufma.br

Continuação do Parecer: 3.694.535

desenvolvimento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatórios foram entregues e estão de acordo com a resolução 466/12 do CNS.

Recomendações:

Não existem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências foram acatadas e corrigidas pelo pesquisador e estão de acordo com a resolução 466/12 do CNS.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1420757.pdf	01/11/2019 17:20:55		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declar_Infra.pdf	23/08/2019 10:16:33	Marcelino Santos Neto	Aceito
Outros	Oficio_apresent.pdf	23/08/2019 10:13:39	Marcelino Santos Neto	Aceito
Outros	Termo_Autoriz_Pesquisa.pdf	23/08/2019 10:12:05	Marcelino Santos Neto	Aceito
Brochura Pesquisa	PROJETO_CEP.pdf	23/08/2019 10:11:20	Marcelino Santos Neto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_CEP.docx	23/08/2019 10:10:44	Marcelino Santos Neto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_justif.pdf	23/08/2019 10:05:36	Marcelino Santos Neto	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	23/08/2019 10:05:06	Marcelino Santos Neto	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	23/08/2019 10:03:47	Marcelino Santos Neto	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	23/08/2019 10:03:18	Marcelino Santos Neto	Aceito

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
 Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética CEP: 65.080-040
 UF: MA Município: SAO LUIS
 Telefone: (98)3272-8708 Fax: (98)3272-8708 E-mail: cepufma@ufma.br

UFMA - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO MARANHÃO



Continuação do Parecer: 3.694.535

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO LUIS, 08 de Novembro de 2019

Assinado por:
FRANCISCO NAVARRO
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br

ANEXO B- NORMAS DA REVISTA: REBEN

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

1. POLÍTICA EDITORIAL
2. CATEGORIAS DE MANUSCRITOS
3. PREPARO DOS MANUSCRITOS
4. PROCESSO DE SUBMISSÃO DO MANUSCRITO
5. PROCESSO DE AVALIAÇÃO DE MANUSCRITOS
6. REVISÃO TÉCNICA DE LÍNGUA PORTUGUESA E TRADUÇÃO DOS MANUSCRITOS
7. TAXAS DE AVALIAÇÃO E DE EDITORAÇÃO
1. **POLÍTICA EDITORIAL**

A **REBEn** tem a missão de divulgar a Ciência da Enfermagem e da Saúde. Aceita manuscritos nos idiomas português, inglês e espanhol. É publicada somente na versão eletrônica por meio de fascículos regulares e números temáticos.

Manuscritos redigidos em português ou espanhol, deverão ser traduzidos para o inglês em sua versão **final**.

Os manuscritos devem destinar-se exclusivamente à **REBEn**, não sendo permitida sua submissão simultânea a outro(s) periódico(s).

Declaração sobre Ética e Integridade em Pesquisa

Para a publicação, a **REBEn** considera condição *sine qua non* que os manuscritos submetidos tenham cumprido as diretrizes ético-legais que envolvem a elaboração de trabalhos acadêmicos e/ou técnico-científicos e a pesquisa com seres humanos ou com animais.

Em se tratando de pesquisa envolvendo seres humanos, e atendendo o disposto na Resolução CNS nº 466/2012 (<http://aplicacao.saude.gov.br/plataformabrasil/login.jsf>), o(s) autor(es) deve(m) mencionar no manuscrito, a aprovação do projeto por Comitê de Ética reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, do Conselho Nacional de Saúde (CONEP-CNS), ou por órgão equivalente, quando tiver sido executada em outro país.

A **REBEn** adota a exigência da Organização Mundial da Saúde e do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas de registro prévio dos ensaios clínicos (estudos experimentais randomizados) em plataforma que atenda os critérios elaborados por estas duas organizações (Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos – REBEC (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/>))

Na pesquisa experimental, envolvendo animais, deve ser respeitada a Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, que regulamenta o inciso VII do §1º do Art. 225 da Constituição Federal, estabelecendo procedimentos para o uso científico de animais; e as normas estabelecidas no *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (Institute of Laboratory Animal Resources, National Academy of Sciences, Washington, D.C., Estados Unidos)*, de 1996, e nos Princípios Éticos na Experimentação Animal (Colégio Brasileiro de Experimentação Animal – COBEA, disponível em: www.cobea.org.br), de 1991. Estas informações devem constar no método de acordo com a recomendação do ARRIVE (<https://www.nc3rs.org.uk/arrive-guidelines>)

A **REBEn** apoia as Recomendações para a Condução, Relatório, Edição e Publicação de Trabalhos Acadêmicos em Revistas Médicas (*Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals*), do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (*International Committee of Medical Journal Editors*). Essas recomendações, relativas à integridade e padrões éticos na condução e no relatório de pesquisas, estão disponíveis na URL http://www.icmje.org/urm_main.html.

Apoia, também, os padrões internacionais para publicação de pesquisa responsável, desenvolvidos pelo COPE (*Committee on Publication Ethics*) e destinados a editores e autores (disponíveis em: <http://publicationethics.org/international-standards-editors-and-authors>)

Conceitos, ideias ou opiniões emitidos nos manuscritos, bem como a procedência e exatidão das citações neles contidas, são de inteira responsabilidade do(s) autor(es).

A Revista Brasileira de Enfermagem adota o sistema *lthenticate* para identificação de plágio. Práticas que ferem a integridade científica como plágio e autoplágio serão levadas para avaliação do Conselho Editorial para decisão das penalidades como: suspensão de publicar no periódico por período determinado pelo Conselho Editorial. Os autores serão imediatamente comunicados de todas as etapas deste processo.

2. CATEGORIAS DE MANUSCRITOS

Tipos de artigos considerados:

- **Editorial:** texto sobre assunto de interesse para o momento histórico ou a produção do conhecimento veiculada a um determinado fascículo, com possível repercussão Enfermagem e Saúde. Pode conter até **duas (2) páginas**, incluindo até **4 referências**, quando houver.
- **Artigos originais:** estudos que agreguem informações novas para a área da Enfermagem e da Saúde. Estão incluídos nesta categoria: ensaios clínicos randomizados, estudos de caso-controle, coorte, prevalência, incidência, estudos de acurácia, estudo de caso e estudos qualitativos. Os artigos originais devem conter um máximo de **quinze (15) páginas**, incluindo resumos e **no máximo 50 referências e até 7 autores**.
- Os autores devem adotar as diretrizes do <https://www.equator-network.org/> para escrever todo o tipo de artigo. É obrigatório indicar no método em “**desenho do estudo**” qual instrumento do Equator foi utilizado para nortear a metodologia. O não cumprimento dessa norma levará ao arquivamento do manuscrito.
- **Revisão:** utiliza métodos sistemáticos e critérios explícitos para identificar, selecionar e avaliar criticamente pesquisas relevantes, e para coletar e analisar dados dos estudos incluídos na revisão. Estão incluídos nesta categoria: revisão sistemática com e sem meta-análises, revisão integrativa e *Scoping Review*. As revisões devem conter um máximo de **vinte (20) páginas**, incluindo resumos, com **no máximo 50 referências e até 6 autores**.
- A REBEn requer que os protocolos das revisões sejam registrados no **PROSPERO**, <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>, ou disponibilizados em um site de acesso livre.
- Os autores deverão respeitar as seguintes diretrizes para escreverem cada tipo de revisão (<https://www.equator-network.org/>):
 - Revisões sistemáticas da literatura e meta-análises: PRISMA
 - *Scoping Review*: PRISMA ScR
 - **Reflexão** – Formulação discursiva aprofundada, focalizando conceito ou constructo teórico da Enfermagem ou de área afim; ou discussão sobre um tema específico, estabelecendo analogias, apresentando e analisando diferentes pontos de vista, teóricos e/ou práticos. Deve conter um máximo de **dez (10) páginas**, incluindo resumos, **no máximo 10 referências e até 4 autores**.
 - **Relato de Experiência, Atualização e/ ou Inovação Tecnológica** – Estudo em que se descreve uma situação da prática e ou **inovação tecnológica** (ensino, assistência, pesquisa ou gestão/gerenciamento), as estratégias de intervenção e a avaliação de sua eficácia, de interesse para a atuação profissional. Deve conter um máximo de **dez (10) páginas**, incluindo resumos, **no máximo 10 referências e até 4 autores**.
 - **Carta ao Editor** – máximo **1 página**.
 - **Resposta do autor** – máximo **250 palavras**.

Atenção: A REBEn irá aceitar manuscritos provenientes de repositórios de *preprint* (<https://preprints.scielo.org/index.php/scielo>) para o processo de avaliação pelos pares.

3. PREPARO DOS MANUSCRITOS

Recomendamos a utilização dos *guidelines* disponíveis no <http://www.equator-network.org/> para consolidação do manuscrito. Insira a referência utilizada nos métodos (exceção: Relato de Experiência e Reflexão).

A REBEn adota as recomendações de *Vancouver*, disponível na URL http://www.icmje.org/urm_main.html.

Os **manuscritos somente serão aceitos**, para avaliação, se estiverem rigorosamente de acordo com o modelo disponível no Template 1.

Os manuscritos de todas as categorias aceitos para submissão à REBEn deverão ser preparados da seguinte forma:

Arquivo do *Microsoft Office Word*, com configuração obrigatória das páginas em papel A4 (210x297mm) e margens de 2 cm em todos os lados, fonte *Times New Roman* tamanho 12, espaçamento de 1,5 pt entre linhas, parágrafos com recuo de 1,25 cm.

- O uso de negrito deve se restringir ao título e subtítulos do manuscrito;
- O itálico será aplicado somente para destacar termos ou expressões relevantes para o objeto do estudo;
- Nas citações de autores, *ipsis litteris*:
- Com até três linhas, usar aspas e inseri-las na sequência normal do texto;
- Naquelas com mais de três linhas, destacá-las em novo parágrafo, sem aspas, fonte *Times New Roman* tamanho 11, espaçamento simples entre linhas e recuo de 3 cm da margem esquerda.
- No caso de fala de depoentes ou sujeitos de pesquisa, destacá-las em novo parágrafo, **sem aspas**, fonte *Times New Roman* tamanho 11, espaçamento simples entre linhas e recuo de 3 cm da margem esquerda.

- As citações de autores no texto devem ser numeradas de forma consecutiva, na ordem em que forem mencionadas pela primeira vez no texto:
- Devem ser utilizados números arábicos, entre parênteses e sobrescritos, sem espaço entre o número da citação e a palavra anterior, e antecedendo a pontuação da frase ou parágrafo [Exemplo: cuidado⁽⁵⁾].
- Quando se tratar de citações sequenciais, os números serão separados por um traço [Exemplo: cuidado⁽¹⁻⁵⁾]., quando intercaladas, separados por vírgula [Exemplo: cuidado^(1,3,5)].
- As notas de rodapé deverão ser restritas ao mínimo indispensável;
- Apêndices e anexos serão desconsiderados. Não numerar as páginas ou parágrafos no manuscrito.

3.1 Estrutura do texto

Não devem ser usadas abreviaturas no título e subtítulos do manuscrito e no resumo. Tabelas e figuras com abreviações é obrigatório inserir em nota de rodapé da tabela ou figura.

No texto, usar somente abreviações padronizadas. Na primeira citação, a abreviatura é apresentada entre parênteses, após o termo por extenso.

Artigos de **Pesquisa** e de **Revisão** devem seguir a estrutura convencional: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão e Conclusões (pesquisas de abordagem quantitativa) ou Considerações Finais (pesquisas de abordagem qualitativa) e Referências. Os manuscritos de outras categorias podem seguir estrutura diferente.

3.2 Documento Principal (Template 1)

O documento principal, **sem identificação dos autores**, deve conter:

- **Título do artigo:** até 15 palavras, no máximo, no idioma do manuscrito. Componha seu título utilizando pelo menos 3 descritores;
- **Resumo e os descritores:** resumo limitado a **150 palavras no mesmo idioma do manuscrito**. Deverá estar estruturado em **Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões ou Considerações Finais**.
- Logo abaixo do resumo, incluir cinco descritores nos três idiomas (português, inglês e espanhol):
- Português e espanhol devem ser extraídos do DeCS: <http://decs.bvs.br>;
- Inglês cinco extraídos do MeSH: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.
- **Corpo do texto:** consiste no corpo do manuscrito, propriamente dito;

A estrutura do manuscrito nas categorias pesquisa e revisão são: **Introdução, Objetivo, Métodos, Resultados, Discussão e Conclusões (para pesquisa quantitativa) ou considerações finais (pesquisa qualitativa); todos os subtítulos devem ser destacados em negrito no texto.**

As figuras, tabelas e quadros devem ser apresentadas no corpo do manuscrito. Abreviações devem ser inseridas por extenso em nota de rodapé da tabela e/ou figura. As figuras deverão ter obrigatoriamente legendas. Ilustrações (tabelas, quadros e figuras, como fotografias, desenhos, gráficos, etc.) serão numeradas, consecutivamente, com algarismos arábicos, na ordem em que forem inseridas no texto, não podendo ultrapassar **o número de cinco**.

A identificação de quadros e tabelas deve estar na parte superior e para figuras, na parte inferior, seguida do número de ordem de sua ocorrência no texto, em algarismos arábicos, travessão e do respectivo título (Ex.: Tabela 1 – título). Após a ilustração, na parte inferior, inserir a legenda, notas e outras informações necessárias à sua compreensão, se houver (ver: ABNT NBR 14724/2011 – Informação e documentação – Trabalhos acadêmicos – Apresentação). **A fonte consultada deverá ser incluída abaixo das imagens somente se for de dados secundários.**

As tabelas devem ser padronizadas conforme recomendações do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Normas de apresentação tabular. 3. ed. Rio de Janeiro, 1993, disponíveis em <http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv23907.pdf>

Os subtítulos do método e discussão deverão ser destacados em negrito conforme recomendação do *checklist*.

As ilustrações devem estar em boa qualidade de leitura em alta resolução. Tabelas, gráficos e quadros devem ser apresentados no formato .doc, de forma editável no corpo no manuscrito.

Fomento: é obrigatório citar fonte de fomento à pesquisa (se houver). Esta informação deve ser inserida na versão final após aceite.

- **Agradecimentos:** são opcionais às pessoas que contribuíram para a realização do estudo, mas não se constituem autores e devem ser apresentados na versão final após aceite.
- **Fomento e agradecimento** deverão ser citados antes do capítulo das referências.
- **Referências:** o número de referências é limitado conforme a categoria do manuscrito. As referências, apresentadas no final do trabalho, devem ser numeradas, consecutivamente, de acordo com a ordem em que foram incluídas no texto; e conforme o estilo indicado pelo Comitê Internacional de Editores

Científicos de Revistas Biomédicas (ICMJE). Exemplos do estilo de Vancouver estão disponíveis por meio do site da *National Library of Medicine* (NLM) em *Citing Medicine* – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>

- No mínimo, 50% das referências devem ser preferencialmente produções publicadas nos últimos 5 anos e destas, 20% nos últimos 2 anos. A REBEn sugere que 40% das referências sejam de revistas brasileiras, da coleção Scielo e RevEnf.
- Para os artigos disponibilizados em português e inglês, deve ser citada a versão em inglês, com a paginação correspondente.
- Evitar citações de teses, dissertações, livros e capítulos, jornais ou revistas não científicas (*Magazines*) e no prelo, exceto quando se tratar de referencial teórico (Ex: *Handbook Cochrane*).
- A REBEn incentiva o uso do DOI, pois garante um link permanente de acesso para o artigo eletrônico.
- Para artigos ou textos publicados na internet que não contenham o DOI, indicar o endereço da URL completa bem como a data de acesso em que foi consultada.
- Serão aceitas até 3 referências de *preprint* (opcional).

Exemplos mais comuns de referências:

Artigos com o identificador DOI:

Lavorato Neto G, Rodrigues L, Silva DARD, Turato ER, Campos CJG. Spirituality review on mental health and psychiatric nursing. *Rev Bras Enferm.* 2018;71(suppl 5):2323-33. doi: 10.1590/0034-7167-2016-0429.

Artigos Eletrônicos:

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, Wiblin RT, Chen YY, David S, et al. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 [cited 2018 Jan 5];27(1):34-7. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Artigos em outro idioma

Cruz MSD, Bernal RTI, Claro RM. [Trends in leisure-time physical activity in Brazilian adults (2006-2016)]. *Cad Saude Publica.* 2018. 22;34(10):e00114817. doi: 10.1590/0102-311X00114817 Portuguese.

Livro

Jenkins PF. *Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide.* New York: Oxford University Press; 2005. 194 p.

Livro na Internet

Higgins JP, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [Internet]. Version 4.2.6. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd.; 2006 [cited 2018 Oct 15]. 257 p. Available from: <http://www.cochrane.org/resources/handbook/handbook.pdf>

Preprint

Lavorato Neto G, Rodrigues L, Silva DARD, Turato ER, Campos CJG. Spirituality review on mental health and psychiatric nursing. *Rev Bras Enferm.* 2018. Preprint [cited 2019 Oct 12]. doi: 10.1590/0034-7167-2016-0429.

4. PROCESSO DE SUBMISSÃO DO MANUSCRITO

Os manuscritos devem ser submetidos a REBEn por meio da URL <http://www.scielo.br/reben/>, acessando o link *Submissão Online*.

Para iniciar o processo, o responsável pela submissão deverá cadastrar-se previamente no sistema como autor. O sistema é autoexplicativo e, ao concluir o processo, será gerada uma ID para o manuscrito, com código numérico (Exemplo: REBEn 2020-0001).

O autor responsável pela submissão deve ter à mão toda a documentação necessária: O *checklist* para auxiliar os autores, na submissão está disponível para *download*.

- Página de Título (Template 2);
- Documento Principal no Modelo Indicado (Template 1);
- Declaração de Responsabilidade pela Autoria, Exclusividade e Transferência de Direitos Autorais e de Ciência das Instruções da REBEn aos autores (Modelo de Declaração);
- Carta ao Editor (*cover letter*);
- Comprovante de **aprovação** do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética;
- Comprovante de pagamento de taxa de avaliação com o nome do pagante e data de pagamento visíveis.

O responsável pela submissão receberá uma mensagem informando a URL do manuscrito e um *login*, para que possa acompanhar, na interface de administração do sistema, o progresso do documento nas etapas do processo editorial.

Só serão verificados pelo escritório editorial quanto à adequação às normas, os manuscritos que estiverem formatados no modelo de submissão (Template 1). Antes de submeter o manuscrito os autores devem verificar as normas da REBEn, seguir rigorosamente o *checklist* e ter todos os documentos necessários para submissão. É obrigatório o preenchimento completo dos metadados no formulário de submissão.

Cada documento deve ser anexado, separadamente, no campo indicado pelo sistema.

Para iniciar o processo, o responsável pela submissão deverá cadastrar-se previamente no sistema como autor criando/associando o cadastro do ORCID (*Open Researcher and Contributor ID* – <https://orcid.org/signin>). Todos os autores devem ter o cadastro associado ao ORCID atualizado.

Os autores devem indicar quatro possíveis pareceristas para avaliação do manuscrito. Estes indicados deverão ser obrigatoriamente doutores, não ter conflito de interesses e não pertencer a instituições de qualquer dos autores. Os pareceristas podem ser acatados ou não pelos editores associados. Possíveis revisores podem ser localizados na plataforma lattes de acordo com a temática do manuscrito.

Os manuscritos que não se adequarem às normas na segunda rodada do *checklist* serão arquivados sem devolução da taxa de avaliação.

5. PROCESSO DE AVALIAÇÃO DE MANUSCRITOS

Após aprovação o manuscrito é enviado pelos Editores-Chefes aos editores associados e encaminhado para análise por pares (*peer review*), adotando-se a avaliação duplo-cega (*double-blind review*).

Após concordância dos pareceristas, a REBEn oferece:

- A possibilidade de parecer aberto e publicação junto ao artigo aceito.
- O compartilhamento dos pareceres entre os avaliadores cego ou não.

5.1 Processo de Revisão por Pares

Após avaliação pelos editores o manuscrito é encaminhado para análise por pares (*peer review*), adotando-se a avaliação duplo-cega (*double-blind review*). Os pareceres emitidos pelos avaliadores podem considerar o manuscrito aceito, rejeitado ou que requer revisões, seja de forma ou de conteúdo. Os pareceres emitidos pelos avaliadores são apreciados pelos Editores Chefes, e um parecer final é enviado aos autores.

Os pareceres emitidos pelos avaliadores podem considerar o manuscrito aceito, rejeitado ou que requer revisões, seja de forma ou de conteúdo. Após apreciação dos Editores-Chefes um parecer final, sustentado pelas revisões, é enviado para os autores. Os artigos aceitos entram no fluxo contínuo de publicação não sendo possível informar o número e páginas até ser disponibilizado online no SciELO. Por esta razão, no aceite do manuscrito é informado somente o ano da publicação.

6. REVISÃO TÉCNICA DE LÍNGUA PORTUGUESA E TRADUÇÃO DOS MANUSCRITOS

Quando o artigo for aceito, o autor receberá um e-mail do escritório editorial com instruções sobre:

- Tradutores e revisores certificados pela REBEn relacionados neste documento;
- Os documentos a serem enviados no template final (disponibilizado apenas pelo escritório).

A devolutiva do manuscrito nas versões traduzidas, revisadas e certificadas bem como o comprovante de pagamento da taxa de editoração **com o nome do pagante e data de pagamento visíveis**, deverão ser encaminhados ao e-mail reben@abennacional.org.br no prazo de **até 25 dias corridos**. Este prazo não atendido e a não conformidade com o modelo (Template 1 **enviado pelo escritório**), ocasionará o **arquivamento** do manuscrito. **Nesta oportunidade, verifique cuidadosamente o envio do manuscrito de acordo com o template final (nome dos autores, instituição ORCID, ordem de autoria). O Conselho Editorial decidiu a cobrança no valor de R\$ 200,00 em caso de errata por descuido dos autores.**

7. TAXAS DE AVALIAÇÃO E DE EDITORAÇÃO

TAXA DE AVALIAÇÃO	R\$ 300,00 (trezentos reais).	Comprovante do pagamento da taxa de avaliação com o nome do pagante e data de pagamento visíveis.
TAXA DE EDITORAÇÃO	R\$ 1.300,00 (um mil e trezentos reais).	Comprovante do pagamento após o aceite do manuscrito com o nome do pagante e data de pagamento visíveis.
TAXA DE ERRATA	R\$ 200,00 (duzentos reais).	Comprovante do pagamento com o nome do pagante e data de pagamento visíveis.

Forma de pagamento: Exclusivamente pelo PAGSEGURO ou Paypal (<http://reben.com.br/revista/>)
PARA PAGAMENTOS INSTITUCIONAIS, ENTRAR EM CONTATO
COM: tesouraria@abennacional.org.br

Sem a comprovação dos pagamentos pelo sistema, o artigo será arquivado definitivamente.

A taxa de avaliação não será devolvida caso o manuscrito não seja aceito para publicação.

ATENÇÃO

As dúvidas quanto as normas, submissão e ressubmissão serão atendidas exclusivamente pelo e-mail FALE CONOSCO (faleconosco.reben@abennacional.org.br).

Previamente ao uso do FALE CONOSCO reveja cuidadosamente as normas acima. Somente serão respondidas questões não contempladas nas Instruções aos Autores.

Ao iniciar a submissão do manuscrito o autor está ciente e em concordância com as normas da Revista.

ANEXO C- NORMAS DA REVISTA: Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene

Manuscript Preparation Instructions

Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene (TRSTMH), an official journal of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, publishes authoritative and impactful original, peer-reviewed articles and reviews on all aspects of tropical medicine including:

- clinical tropical medicine
- infectious diseases
- parasitology and entomology
- microbiology and virology
- epidemiology
- chemotherapy
- immunology
- public health, including social science
- Submission

Please read these instructions carefully and follow them closely to ensure that the review and publication of your paper is as efficient and quick as possible. The Editors reserve the right to return manuscripts that are not in accordance with these instructions.

All material to be considered for publication in TRSTMH should be submitted in electronic form via the journal's online submission system.

Cover letter

Please include a covering letter along with the submission. The letter should explain the importance of the manuscript, putting the work described into context, and highlighting why it is a valuable addition to the scientific literature. It is your chance to explain to the Editors and referees why the work presented is important and impactful, and to highlight anything particularly novel or unusual.

How to Contact the Editorial Office

To contact the editorial office, please email journals@rstmh.org.

Language Editing Pre-Submission

Language editing, if your first language is not English, to ensure that the academic content of your paper is fully understood by journal editors and reviewers is optional. Language editing does not guarantee that your manuscript will be accepted for publication. Please follow this link for further information on this service. Several specialist language editing companies offer similar services and you can also use any of these. Authors are liable for all costs associated with such services.

Article Types

TRSTMH publishes the following types of paper:

- Editorials, which are commissioned by the Editorial team.
- Lessons from the Field
- These short editorial-style articles should highlight lessons learnt from fieldwork across the tropical medicine and global health community, with the aim of informing others working in similar situations and sharing advice with the wider community. This knowledge will also help to drive

positive change in our communities, through raising awareness and funding, as well as informing research and policy work. The journal is particularly interested in articles that directly discuss the experiences and lessons learned from those working on the front line of outbreaks, including those with other external factors such as conflict. Submissions should be between 1,000 and 1,500 words and can have up to five references and one figure or table.

- Original Articles are up to 3500 words (main text) in length with a structured abstract of up to 200 words and with up to 30 references. These provide accounts of original investigations in all aspects of tropical medicine including:

- Chemotherapy and chemoprophylaxis
- Clinical tropical medicine
- Epidemiology
- Infectious diseases
- Immunology and vaccines
- Laboratory studies
- Microbiology and virology
- Non-communicable and chronic disease
- Parasitology and entomology
- Quantitative and qualitative studies

- Short Communications should be up to 800 words long, with only one table or figure, a structured abstract of up to 100 words and 5 references. The Results and Discussion sections can be combined if appropriate.

- Reviews should be up to 3500 words in length, with an unstructured abstract of up to 200 words and up to 60 references. Appropriate and relevant display items (text boxes, tables and figures) can also be included. Reviews give an authoritative account of an aspect of tropical medicine, but do not recapitulate material found in postgraduate textbooks. Highlighting these reviews provides readers with an insight into topics of current interest and widens the scope of the Journal bringing to the attention of readers emerging diseases and other developing aspects of global health.

- A systematic review, as defined by The Cochrane Collaboration, is a review of a clearly formulated question that uses explicit, systematic methods to identify, select and critically appraise relevant research, and to collect and analyse data from the studies that are included in the review. These reviews differ substantially from narrative-based reviews or synthesis articles. Statistical methods (meta-analysis) may or may not be used to analyse and summarise the results of the included studies. A systematic review should include a Methods section stating clearly the sources (databases, journal or book reference lists, etc) of the material covered and the criteria used to include or exclude studies.

- Reviews of different lengths are sometimes commissioned by the editorial team. Please contact the Editorial Office journals@rstmh.org if you are considering writing a review.

- Commentaries should be up to 1000 words, with an unstructured abstract of up to 100 words and 10 references. These set in context and illustrate the significance of articles published in TRSTMH and are usually written as a result of a specific invitation. The Editor may invite

commentaries on other topics that highlight developments in tropical medicine; for example commentaries can:

- highlight and set in context a recent discovery
- critically appraise established information and ideas
- illustrate how established information and ideas can be relevant in a new context
- show how established policy in tropical medicine may have unintended

consequences.

If you are interested in writing a commentary please contact the Editorial Office journals@rstmh.org to discuss your idea with the editorial team.

Manuscript Format and Structure

Please prepare your typescript text using a word-processing package (save in .docx format).

Save and upload the complete text of the manuscript (i.e. title page, abstract, text, reference list and figure legends) as a single file. Tables and figures should be submitted as separate files (with appropriate file names), tables in Word or Excel and figures in an appropriate file format saved at a size and resolution suitable for print publication (see relevant section on submitting figures below). Each single figure should be saved in a separate file. Where a figure is made up of several panels these can be submitted in a single file, but must be of an appropriate file format and resolution.

Include the files for any supplementary material to be submitted with your manuscript.

Please use short, simple filenames when saving all your documents, and avoid special characters, punctuation marks, symbols (such as &), and spaces. Macintosh users must also type the extension at the end of the chosen file name (.doc, .rtf, .jpg, .gif, .tif, .xls, .pdf, .eps, .ppt, .mov or .qt).

Submitting figures: Each figure should have a title and a descriptive legend of a maximum of 200 words and must provide enough detail to allow the figure to stand alone. The description should indicate the interesting points of the figure. If a figure has been published elsewhere it is essential that you have permission to reproduce or adapt it for publication. It is the authors' responsibility to obtain such permission from the copyright holder and copies of permission should be forwarded to the Editorial Office.

If figures include patients and the patients could recognise themselves please obtain their written consent to publication before submitting your manuscript. You will be able to download the consent form from the submission page.

Please be aware of the requirements for figure file formats and resolution. Figures submitted to the Journal should be high-resolution .eps, .tif or .ppt files in vector graphics and/or editable formats. We also accept figures e.g. flowcharts in Word or Excel. Minimum resolutions are 300 d.p.i. for colour or tone images, and 600 d.p.i. for line drawings, saved at the size at which you would want it published in the print journal. Saving images in a high resolution at a small size means that resolution will be lost when they have to be enlarged.

Title page

The title should be short, specific and informative and include the type of study. Avoid abbreviations and formulae where possible.

Authors and affiliations

Give the first name, initial(s) and surname of each author.

To ensure that the authors' full surnames and forenames are tagged correctly, for accurate indexing online, it is important to check that:

- i. all names have the correct spelling and are in the correct order (first name, then family name); occasionally, the distinction between forenames and surnames can be ambiguous.
- ii. initials are correct.

Below the names, list the authors' affiliation addresses (where the actual work was done). Indicate all affiliations (department, institution, city with postcode and country) with a lowercase superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Indicate the corresponding author with an asterisk, and provide his or her telephone number and email address.

If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' may be indicated as a footnote to that author's name. Superscript numerals are used for such footnotes. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address.

Inclusion of a footnote stating that 'The authors wish it to be known that, in their opinion, the first x authors should be regarded as joint First Authors' is permitted if the appropriate box is checked on the submission website.

An example of how the affiliations should be presented is shown below:

Name One a¹, Name Two b¹, Name Three c^{1*}

a Affiliation one; b Affiliation two; c Affiliation three

*Corresponding author: Tel: +00 0 000 0000; E-mail: xxx@yyy.zz

¹ Present address: xxxxx

Any deletions or additions to the author list after acceptance of the paper must be submitted in writing, signed by all authors, to the Editorial Office.

Abstract

The second page of the manuscript should contain the Abstract, which will be printed at the beginning of the paper.

The Abstract of a published paper needs to encourage the reader to read or obtain the full text. It is also used by referees to decide whether they are willing to review. Make sure that your Abstract is comprehensible to reviewers and readers before they have read the paper. Use it to describe accurately and succinctly the content, scope and importance of the work reported. Do not use reference citations. Avoid non-standard or uncommon abbreviations unless essential, in which case define them at first mention.

A structured abstract (background; methods; results; conclusions) is required for all Original Articles and Short Communications. For Commentaries and Reviews, the Abstract should not be structured.

Word limit: the Abstract should not exceed 200 words for Original Article and Review submissions or 100 words for Short Communications and Commentaries.

Accession numbers

If you are reporting new sequence accession numbers (DDBJ/EMBL/Genbank), these should be listed below the abstract as well as being cited within the text.

Keywords

Immediately after the Abstract, please list up to six keywords. All keywords should be capitalised and in alphabetical order, separated by commas.

Authors are recommended to use keywords from the US National Library of Medicine's Medical Subject List, wherever possible. Choosing keywords in this manner may help increase citation of your paper by making it more discoverable.

The suitability of keywords can be checked on the NLM MeSH Browser.

Main text

Start the main text on a new page.

Commentaries should not have section categories, but Original Articles, Short Communications and Systematic Reviews should normally have standard section headings, as follows.

Introduction . State here the key objectives of the work reported, and provide some background.

Materials and methods . Provide sufficient detail to allow the work to be reproduced. If a review, please provide details of the literature search carried out.

Results . Results should be precisely presented once, in the text, tables or figures, without discussion of their significance. When results are presented in tables or figures, the text should comment only on the important points.

Discussion . This should explore the significance of the results, not repeat them. Highlight any limitations of the study in a separate paragraph and discuss in full.

For Short Communications, the Results and Discussion sections can be combined.

Conclusions . The main conclusions of the study should be presented in a short concluding paragraph at the end of the Discussion section.

Reviews other than systematic reviews do not need to include Materials and methods, Results and Discussion sections. They must, however, include Introduction and Conclusions sections and the rest of the manuscript should be separated by appropriate headings and subheadings where necessary. They should also include Review criteria, detailing the searches performed to identify papers included in the review and any selection criteria applied to them.

Authors' statements

These should include in the following order: Authors' disclaimers (if required); Authors' contributions; Acknowledgements (if required); Funding; Competing interests; Ethical approval.

Authors' contributions

All authors listed on the manuscript should have contributed significantly to the experimental design, its implementation, or analysis and interpretation of the data. All authors should have been involved in the writing of the manuscript at draft and any revision stages, and have read and approved the final version. Anyone who made major contributions to the writing of the manuscript should be listed as an author (e.g. 'ghost writing' is prohibited by the Journal). Any other individuals who made

less substantive contributions to the experiment or the writing of the manuscript should be listed in the acknowledgements section. The guarantors of the paper must be named.

Please make sure that the Declaration of author contributions is signed by all authors when submitting.

Please use the following format (use initials to refer to each author): CJ and HGM conceived the study; BJA and CJ designed the study protocol; BJA and HGM carried out the clinical assessment; CJ and FT carried out the immunoassays and cytokine determination, and analysis and interpretation of these data. BJA and CJ drafted the manuscript; BJA HGM and FT critically revised the manuscript for intellectual content. All authors read and approved the final manuscript. BJA and CJ are guarantors of the paper.

Acknowledgements

Acknowledgments and details of non-financial support must be included at the end of the text, after 'Authors' Contributions', and not in footnotes. Personal acknowledgements should precede those of institutions or agencies. Authors should obtain permission to acknowledge from all those named in the Acknowledgements and forward details of this permission to the Editorial Office at the time of submission.

Please note that acknowledgement of funding bodies and declarations regarding competing interests should be given in separate Funding and Competing Interests sections, respectively.

Funding

Please give details of all funding sources for the work in question, and note the following rules:

The sentence should begin: 'This work was supported by ...'

The full official funding agency name should be given, i.e. 'the National Cancer Institute at the National Institutes of Health' or simply 'National Institutes of Health' not 'NCI' (one of the 27 subinstitutions) or 'NCI at NIH' (full RIN-approved list of UK funding agencies)

Grant numbers should be complete and accurate and provided in brackets as follows: '[grant number ABX CDXXXXXX]'

Multiple grant numbers should be separated by a comma as follows: '[grant numbers ABX CDXXXXXX, EFX GHXXXXXX]'

Agencies should be separated by a semi-colon (plus 'and' before the last funding agency)

Where individuals need to be specified for certain sources of funding the following text should be added after the relevant agency or grant number 'to [author initials]'

An example is given here: 'This work was supported by the National Institutes of Health [P50 CA098252 and CA118790 to R.B.S.R.] and the Alcohol & Education Research Council [HFY GR667789].

In order to meet your funding requirements authors are required to name their funding sources, or state if there are none, during the submission process. For further information on this process or to find out more about CHORUS, visit the CHORUS initiative.

Competing interests

At the point of submission, each author should reveal any financial interests or connections, direct or indirect, or other situations that might raise the question of bias in the work reported or the

conclusions, implications or opinions stated – including pertinent commercial or other sources of funding for the individual author(s) or for the associated department(s) or organisation(s), personal relationships, or direct academic competition. When considering whether you should declare a competing interest or connection please consider the competing interests test: Is there any arrangement that would embarrass you or any of your co-authors if it was to emerge after publication and you had not declared it?

As part of the online submission process, corresponding authors are required to confirm whether they or their co-authors have any competing interests to declare, and to provide details of these. If the Corresponding author is unable to confirm this information on behalf of all co-authors, please contact the Editorial Office. It is the Corresponding author's responsibility to ensure that all authors adhere to this policy.

If the manuscript is published, competing interests information, including if none was declared, will be communicated in a statement in the published paper.

Ethical approval

Authors should observe high standards with respect to publication ethics as set out by the Commission on Publication Ethics (COPE) and International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). By submitting your manuscript to the Journal it is understood that it is an original manuscript, is unpublished work and is not under consideration elsewhere. Falsification or fabrication of data, plagiarism, including duplicate publication of the authors' own work without proper citation, and misappropriation of the work are all unacceptable practices. Manuscripts submitted to the Journal may be checked for originality using anti-plagiarism software. Any cases of ethical misconduct are treated very seriously and will be dealt with in accordance with the COPE guidelines.

Authorship and 'Umbrella' groups

For studies involving a large collaborative study or multicentre group, a joint decision should be made to list only those members who qualify for authorship and are willing to accept responsibility for the manuscript.

The involvement of a group in the authorship list should be indicated by the connector 'and',

- e.g. Bryna J. Harrington, Bethany L. DiPrete, Allan N. Jumbe, McNeil Ngongondo, Laura Limarzi, Shaphil D. Wallie, Maganizo B. Chagomerana, Mina C. Hosseinipour and the S4 Study Team

The other members of the group should be listed in the acknowledgements section of the manuscript. All authors must be aware of and agree to the submission of the manuscript to the journal. The National Library of Medicine (NLM) indexes the group name and authors and lists the names of collaborators if they have been listed in the acknowledgements. Please refer to the PubMed rules for more information.

When the study has been carried out on behalf of a group, the connector 'on behalf of' should be used in the authorship list,

- e.g. Bryna J. Harrington, Bethany L. DiPrete, Allan N. Jumbe, McNeil Ngongondo, Laura Limarzi, Shaphil D. Wallie, Maganizo B. Chagomerana, Mina C. Hosseinipour on behalf of the S4 Study Team

When the authorship list contains a group name but no individual names, all members of the group must qualify for authorship. The names and affiliations of group members must be listed in the acknowledgements.

Animal experiments

When reporting animal experiments, authors should indicate whether the institution's, national research council's or any other law on the care and use of laboratory animals was followed.

Human subjects

When reporting on human subjects, authors should indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the Helsinki Declaration (1964, amended most recently in 2008) of the World Medical Association. Manuscripts should include a statement that the patient's written consent was obtained and any information, including illustrations, should be as anonymised as far as possible. Authors should indicate that the design of the work has been approved by local ethical committees or that it conforms to standards currently applied in the country of origin. The name of the authorising body should be stated in the paper.

We encourage authors to use the following tools to ensure good practice in reporting their work:

- The CONSORT checklist of items to include when reporting randomised trials;
- The STARD checklist of items for reporting studies on diagnostic accuracy;
- The PRISMA checklist for systematic reviews and meta-analyses.
- The ARRIVE guidance on animal research and reporting of in vivo experiments

If you have no declaration to make for funding, competing interests and ethical approval please insert the following statements:

Funding: None.

Competing interests: None declared.

Ethical approval : Not required.

References

Full references should be provided in accordance with the style of TRSTMH and the Oxford SCIMED referencing style, following the instructions and examples below.

References must be numbered in the list in the order in which they appear in the text using superscript numbers which are placed after punctuation marks and should not be in brackets or parentheses. All references present in the reference list must be cited in the text. Any references applicable only to display items (i.e. not cited in the main text) should be cited in the relevant table, box or figure legend and added to the end of the reference list.

Journal titles and author initials should be properly abbreviated and punctuated. Page numbers should be truncated, i.e. 345–9 and not 345–349.

Et al. is used; for references with more than four authors , list the first three followed by et al.

If a web address is included, give the accessed date – see example 4 below.

The citation of journals, books, multi-author books and articles published online should conform to the following examples:

Kennedy T, Jones R. Effect of obesity on esophageal transit. *Am J Surg* 1985;149:177–81.

Long HC, Blatt MA, Higgins MC et al. *Medical Decision Making*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1997.

Manners T, Jones R, Riley M. Relationship of overweight to hiatus hernia and reflux oesophagitis. In: Newman W (editor). *The Obesity Conundrum*. Amsterdam: Elsevier Science, 1997;352–74.

Public Health Laboratory Service. Antimicrobial Resistance in 2000: England and Wales. http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/antimicrobial_resistance/amr.pdf [accessed 7 January 2004].

Personal communications (J. Jones, personal communication) must be authorised in writing by those involved, and unpublished data should be cited in the text as (unpublished data). References to manuscripts submitted, but not yet accepted, should be cited in the text as (B. Jones and L. Smith, manuscript submitted) and should not be included in the list of references. Citations of submitted manuscripts should include all authors involved (use et al if more than four). If referring to a website, cite the web URL in parenthesis at the appropriate mention in the text.

Please note that Wikipedia cannot be cited as a reference.

Tables, Text Boxes and Figures/Illustrations

Text boxes, tables and figure illustrations should be submitted as separate files.

Tables

All tables should be cited in the text and numbered according to the order they are cited. Each table must have an explanatory title, so that it can be understood without reference to the text. Tables must be prepared using Excel spreadsheets or the table function of Word i.e. they must be cell based (tabs and hard returns must not be used to separate columns and rows). Avoid overcrowded tables and keep words to a minimum. Shading should not be used in tables. Give the units in which results are expressed in parentheses at the top of each column or start of each row; do not repeat units in each entry. Avoid blank cells by using ND, NA, etc. and define in a footnote below the table body. If p-values in a table are not significant, replace numbers with NS (define NS in footnote). Define any non-standard abbreviations alphabetically in a footnote, even if they are defined in the text. Indicate any explanatory footnotes with lowercase superscript letters, as in the example below:

CFR: case fatality rate; DOT: directly observed treatment; TST: tuberculin skin test.

a Per 1-year increase.

b p-value <0.01.

Check carefully that the data given in tables are correct and that percentages add up to 100%.

Please note that tables must be provided in an editable format (such as .doc, .docx or .xls) and not in picture format (such as .tif).

Text boxes

Text boxes are a useful way of presenting information such as lists, formulae, questionnaires, literature search criteria or quotes. Cite each box within the text and number them consecutively in order of appearance. Provide each with an explanatory title.

Figures and illustrations

Number figures consecutively, in order of their citation within the text; use A, B, etc. to denote different panels.

Each figure must have a complete caption (figure legend) on the last page of the manuscript that clearly explains all elements of the figure, including different panels and abbreviations. Figure legends must not exceed 200 words.

The Journal reserves the right to reduce the size of illustrative material. Wherever possible, photographs should fit within the print area (180mm wide) or within a column width (90mm wide).

Figures cannot be edited or relettered by the Publishers or Editorial Office. When creating figures, please make sure any embedded text is large enough to read. Any characters not easily readable in the submitted figure will most likely be illegible in the final version.

Any photomicrographs, electron micrographs or radiographs must be of high quality; add arrows to indicate points of interest. Photomicrographs should provide details of staining technique and a scale bar. Patients shown in photographs must have their identity concealed or must have given their written consent to publication.

Certain image formats such as .jpg and .gif do not have high resolutions, so you may elect to save your figures and insert them as .tif instead. Please see the notes on file submission at the start of this guidance.

General points:

Make sure you use uniform lettering, symbols and sizing in your original artwork

Arial font should be used in figures

The axes of graphs must be clearly labelled and should be carefully chosen so as to occupy the space available to the best advantage

Line drawings should be as simple as possible: do not use overcomplicated figure styles, e.g. three-dimensional graphs (when there are only two data sets), fine lines, backgrounds behind graphs, gradations of stippling and unusual symbols.

Define any abbreviations in the figure legend, even if they are defined in the main text.

Please follow this link for useful information on preparing your figures for publication.

Colour illustrations

Authors can choose to have their figures published in colour in print at a charge of £350/\$600/€525 per figure.

Alternatively, TRSTMH also offers free reproduction of colour figures in the online version (figures in the print version will appear in black and white). When submitting your manuscript, you will be asked if you require colour reproduction for the print journal and if so, to confirm the colour figure charge. If you require colour reproduction of figures in the print journal you will be asked to approve a cost when you receive the proofs of your paper. You will be asked to complete the payment process at the time of publication, and if required further information will be provided by the Production TRSTMH@oup.com and Journals Customer Services departments Jnls.Cust.Serv@oup.com Figure captions must be suitably worded to apply to both the print and online versions of the article.

Correspondence

Correspondence relating to a recently published article (Comments)

TRSTMH allows readers to comment on articles (formerly known as eLetters). Commenting provides a forum for professional feedback, and submission of comments is open to all; you do not need to be a subscriber, but you do need to have an Oxford Academic account.

To avoid redundancy, we urge you to read other people's comments before submitting your own. Your name, current role and place of work, and email address are required to submit a comment, and will be published with it. We also require that you declare any competing interests (for instance financial or academic).

Unprofessional submissions will not be considered nor responded to.

Comments will be formatted for you prior to publication. Your exact spacing may not be retained. Precede new paragraphs with either a blank line or an indentation.

Important: your agreement with us

Before submitting your comment, please read the Comment Guidelines and Licence to Publish for the TRSTMH below, and tick the box on the comment submission screen to confirm your agreement to them.

When you submit a comment, you agree to both the following Guidelines and Licence to Publish, which may be amended from time to time.

Guidelines

- In order to submit a Comment you must be a registered Oxford Academic user. Details on how to register (free of charge) and sign in can be found on this page or at the top right hand corner of the TRSTMH Homepage.

- To submit your Comment please go to the 'Comment' button in the left hand contents menu of the article you wish to comment on.

- We aim to post within five (5) working days all Comments that make a valid contribution to the topic; however, it is at the Editor's absolute discretion whether to publish. The Editor and Oxford University Press also reserve the right to edit comments before and after publication without consulting the author.

- Your submission must be accompanied by accurate and complete author details, including a functioning email address, as you may be required to respond to enquiries.

- Your name and institutional affiliation will be published with each comment. If you want your email address to appear on the website, include it in the body of the text of your comment.

- All comments are eligible for consideration for publication in the online and print editions of TRSTMH in any present or future medium at the Editor's discretion.

- Publication of a comment does not guarantee publication in the online and / or print editions of TRSTMH.

- If patients could be recognized from your description or from any images, please obtain their written consent to publication before sending your comment and forward the original signed print version immediately to the Editor at the following address: emma.williams@rstmh.org. It is highly unlikely that a case report will be accepted for publication without written consent. You should explicitly confirm in the body of your comment that such written consent has been obtained.

- If your comment reports a research study, you must confirm in the body of the comment itself that appropriate research approvals were obtained. Failure to do this will result in rejection of the comment.

- Your comments must be original and not infringe any third party's intellectual property rights.

- You must declare any competing interests during submission of your comment.

- Once your comment has been published on the website or in the print version of the journal, you will not have the right to have it removed or edited. The Editor and Oxford University Press shall, however, have the right to remove any comment at their discretion.

- Please note that comments are not indexed in PubMed. If you need to refer to your comment, the advised citation would be as follows: [Author Surname], [Author First Name or Initial(s)], [Title of comment] [comment published [publication date], accessed [date comment was accessed], on [Article Author Surname], [Article Author First Name or Initial(s)], [+ Co-author(s)], [Article Title], Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene, Volume [No.], Issue [No.], [Article publication date], Pages [no.]–[no.], [https://doi.org/\[DOI detail\]](https://doi.org/[DOI detail]).

- Licence to Publish

The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene are hereby granted a licence to publish my comment in all languages and media and the right to grant third-party permissions to republish my comment in whole or parts thereof in any medium, without limitation. I warrant that my comment is free of plagiarism and that I have exercised reasonable care to ensure that it is accurate and, to the best of my knowledge, does not contain anything that is libelous, or obscene, or infringes on anyone's copyright, right of privacy, or other rights. I warrant that I will declare any competing financial interests and I agree to the Guidelines and terms of the Licence to Publish.

Supplementary Data

Supporting material that is not essential for inclusion in the full text of the manuscript, but would nevertheless benefit the reader, can be made available by the publisher as online-only content, linked to the online manuscript. The material should not be essential to understanding the conclusions of the paper, but should contain data that is additional or complementary and directly relevant to the article content. Such information might include more detailed methods, extended data sets/data analysis or additional figures.

All material to be considered as supplementary data must be submitted at the same time as the main manuscript for peer review. It cannot be altered or replaced after the paper has been accepted for publication, and will not be edited.

All text and figures must be provided in suitable electronic formats. Please indicate clearly all material intended as supplementary data upon submission and name the files e.g. 'Supplementary Figure 1', 'Supplementary Data', etc. Also ensure that the supplementary data is referred to in the main manuscript where necessary, for example as '(see Supplementary data)' or '(see Supplementary Figure 1)'.

Journal Style

Key points of this Journal's style guide are shown below. When preparing your manuscript, please format according to these instructions.

Abbreviations . Define non-standard abbreviations at their first occurrence in both the Abstract and the main text, figures and tables. Ensure consistency of abbreviations throughout the article. Avoid using abbreviations in headings.

DNA sequences and GenBank accession numbers . Gene accession numbers refer to genes or DNA sequences about which further information can be found in the databases at the National Centre for Biotechnology Information (NCBI) at the US National Library of Medicine.

Authors wishing to enable other scientists to use the accession numbers cited in their papers via links to these sources should type this information in the manner set out below. Letters in the accession number should always be capitalised whenever cited in the text (see example below). Authors are encouraged to check accession numbers very carefully, as they will not be edited.

Example: '(GenBank accession nos. A1631510, A1631511, A1632198 and BF223228), a B-cell tumor from a chronic lymphatic leukemia (GenBank accession no. BE675048), and a T-cell lymphoma (GenBank accession no. AA361117)'.

If you are reporting new sequence accession numbers (DDBJ/EMBL/GenBank), these should be listed below the abstract as well as being cited within the text.

Drug names . Generic names of drugs should be used. The proprietary name may be used together with the generic name where it is first mentioned in the text and details of the manufacturer should be given (name, city, state, country).

Headings should follow the Journal style.

Mathematical formulae. Present simple formulae in the line of normal text where possible. In principle, variables are to be presented in italics. Use the solidus (/) instead of a horizontal line, e.g. X_p/Y_m .

Powers of e are often more conveniently denoted by exp.

Nomenclature and units . Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other quantities are mentioned, give their equivalent in SI. You are urged to consult IUB: Biochemical Nomenclature and Related Documents for further information.

Numbers . Numbers one to nine are spelt out unless they are measurements, e.g. 5 mg. Numbers (and units if appropriate) are spelt out if they begin a sentence, e.g. Five microliters. Large numbers should be set without commas, i.e. 10 000 not 10,000. Decimal points must be indicated by a full point on the line (not commas). Decimal fractions should always be preceded by a zero, e.g. 0.05.

Percentages . When reporting percentages in the text, include both numerator and denominator. When the sample size is greater than 100, report percentages to one decimal place. When the sample size is 100 or less, report percentages in whole numbers.

Organisms should be referred to by their scientific names according to the Linnaean binomial system. Generic names should be given in full and in italics when first used and subsequently abbreviated to a single letter in italics followed by a full stop and a space, e.g. *Plasmodium vivax* and *P.vivax* , if used more than 3 times. The full generic name should always be used at the beginning of a sentence or in a heading or subheading.

Use one letter for genus abbreviation except when a two-letter abbreviation is needed to avoid confusion, e.g. when *Aedes* and *Anopheles*, are mentioned in same paper. However, when several unusual genera are being discussed with only a few references to each spread throughout the manuscript, it is better to use the whole generic name.

p-values . p must always be expressed as equal to, less than, less than or equal to, much less than, greater than, or much greater than that number ($p=0.0001$; $p<0.01$, $p\leq 0.01$, $p\ll 0.01$; $p>0.01$, $p\gg 0.01$). Exact values of p should be given to two decimal places, but for smaller values use $p<0.001$.

Statistical methods should specify address and version number of any statistical software packages used e.g. Epi Info (CDC, Atlanta, GA, USA).

Manufacturers . When citing manufacturers of drugs, productsm software or equipment please include name town/city, state and country.

Deposition of Sequence and Microarray Data

Nucleotide and protein sequences

If a manuscript reports on any new nucleotide or protein sequences, these must be deposited in a publicly available database at the time of submission.

Nucleotide sequences should be deposited in one of the three major collaborative databases – EMBL, GenBank, or DDBJ. New sequences and their accession numbers should be listed below the abstract and cited within the text. Please see the Journal Style section for more information.

Protein sequences should be deposited with UniProt.

Microarray data

Authors submitting microarray data should comply with the 'Minimal Information About a Microarray Experiment' (MIAME) guidelines. Microarray data should also be submitted to GEO or ArrayExpress and authors must provide accession numbers by the time the paper is accepted.

Clinical Trials

Registering clinical trials

In accordance with the Clinical Trial Registration Statement from the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) all clinical trials published in the Journal must be registered in a public trials registry at or before the onset of participant enrolment. For any clinical trials commencing prior to 2008, retrospective registration will be accepted.

The registry must be accessible to the public at no charge, searchable, open to all prospective registrants, managed by a not-for-profit organization, and include all the necessary information as specified by the ICMJE. A list of recommended registries can be found on the ICMJE website. Results posted in the same clinical trials registry in which the primary registration resides will not be considered prior to publication if they are presented in the form of a brief abstract (<500 words or less) or a table.

Authors are requested to provide the exact URL and unique identification number for the trial registration at the time of submission. This information will be published in the article and we ask that you include the URL and identification number on the title page of your manuscript.

Reporting clinical trials and other reporting requirements

Clinical trials should comply with the Consolidated Standards of Reporting Trials Statement (CONSORT). Authors reporting on randomised clinical trials (RCTs) should consult the CONSORT checklist when preparing their manuscripts. All RCT data will be evaluated in accordance with the rules and checklist of the CONSORT statement.

Other types of studies should follow guidelines where available. These include STARD. (Standards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies), STROBE (Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology), PRISMA (Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses), MOOSE (Meta-analyses of observational studies) and ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments). For further information on good reporting of health research studies please go to the EQUATOR network.

Peer Review Process

All submissions to the Journal are initially reviewed by the Editorial team. At this stage manuscripts may be rejected without peer review if it is felt that they are not of high enough priority or not relevant to the Journal. This fast rejection process means that authors are given a quick decision and do not need to wait for the review process.

Manuscripts that are not instantly rejected are sent out for peer review, usually to two or three independent reviewers. Based on the feedback from these reviewers a decision is given on the manuscript.

Manuscripts may also be sent out for statistical review.

Copyright and Licence

It is a condition of publication for all Oxford Journals that authors either assign copyright or grant an exclusive licence to Oxford University Press or the sponsoring Society. This ensures that all of the rights needed for publication of the article are in place and that any requests from third parties to reproduce content from the Journal is handled efficiently and consistently by OUP, enabling the content to be as widely disseminated as possible. No article will be published unless the signed licence has been received at Oxford Journals. Upon receipt of accepted manuscripts at Oxford Journals authors will be asked to complete an online copyright licence to publish form, and the Publisher will provide further instruction at that point. Any queries about the licence form should be sent as soon as possible to Rights and Permissions so that any issues can be resolved quickly and to avoid any delay in publication.

As part of the terms of the licence agreement, Authors may use their own material in other publications written or edited by themselves provided that the Journal is acknowledged as the original place of publication and Oxford University Press as the publisher. As the Author(s), copyright of the Article remains yours (or your employer's if your employer claims copyright in your work). See this page for full details of Oxford Journals' copyright policy and the rights retained by you/your institution under the terms of the licence. Please note that for any content published as part of the Open Access program, there is an extended range of rights retained by you as the Author. For more details, please go to this page and further information is provided below.

Work submitted for publication must be original, previously unpublished and not under consideration for publication elsewhere. If previously published figures, tables or parts of text are to be

included, the copyright-holder's permission must have been obtained prior to submission. For more information on how to obtain permissions, please consult Rights and Permissions and see below.

Open Access Option for Authors

Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene offers the option of publishing under either a standard licence or an open access licence. Please note that some funders require open access publication as a condition of funding. If you are unsure whether you are required to publish open access, please do clarify any such requirements with your funder or institution.

Should you wish to publish your article open access, you should select your choice of open access licence in our online system after your article has been accepted for publication. You will need to pay an open access charge to publish under an open access licence.

Details of the open access licences and open access charges.

OUP has a growing number of Read and Publish agreements with institutions and consortia which provide funding for open access publishing. This means authors from participating institutions can publish open access, and the institution may pay the charge. Find out if your institution is participating.

Please note that you may be eligible for a discount to the open access charge based on society membership (RSTMH). Authors may be asked to prove eligibility for the member discount.

Permission to Reproduce Figures and Extracts

Permission to reproduce copyright material, for print and online publication in perpetuity, must be cleared and if necessary paid for by the author; this includes applications and payments to DACS, ARS and similar licensing agencies where appropriate. Evidence in writing that such permissions have been secured from the rights-holder must be made available to the Editors. It is also the author's responsibility to include acknowledgements as stipulated by the particular institutions. Please note that obtaining copyright permission could take some time. Oxford Journals can offer information and documentation to assist authors in securing print and online permissions: please see the Guidelines for Authors section.

Should you require copies of this then please contact the Oxford Journals Rights department on journals.permissions@oup.com.

For a copyright prose work, it is recommended that permission is obtained for the use of extracts longer than 400 words; a series of extracts totalling more than 800 words, of which any one extract is more than 300 words; or an extract or series of extracts comprising one-quarter of the work or more.

Proofs

Corrections made to the proofs should be limited to minimal, essential changes; no major changes should be made at this stage. There might be some queries from the Editors or typesetters, where these are indicated please give a clear response. Some amendments might have been made due to Journal style, in these cases please avoid requesting changes.

Authors are sent page proofs by email link. The PDF should be downloaded, checked immediately and corrections, as well as answers to any queries, uploaded to the same link within 3

working days (further details are supplied with the proof). It is the author's responsibility to check proofs thoroughly.

Advance Access

Advance Access articles are published online soon after they have been accepted for publication, in advance of their appearance in a printed Journal. Appearance in Advance Access constitutes official publication, and the Advance Access version can be cited by a unique DOI (Digital Object Identifier). When an article appears in an issue, it is removed from the Advance Access page.

Articles posted for Advance Access have been copyedited and typeset and any corrections included. This is before they are paginated for inclusion in a specific issue of the Journal. Once an article appears in an issue, both versions of the paper continue to be accessible and citable.

Self-Archiving Policy

For information about this Journal's policy, please visit our Author Self-Archiving policy page.

Drug Disclaimer

The mention of trade names, commercial products or organizations, and the inclusion of advertisements in TRSTMH does not imply endorsement by the Society, the Editors, the Editorial Board, Oxford University Press or the organisation to which the authors are affiliated. The Editors and publishers have taken all reasonable precautions to verify drug names and doses, the results of experimental work and clinical findings published in TRSTMH. The ultimate responsibility for the use and dosage of drugs mentioned in TRSTMH and in the interpretation of published material lies with the medical practitioner, and the Editors and publishers cannot accept liability for damages arising from any errors or omissions in TRSTMH. Please inform the editors of any errors.

Material Disclaimer

The opinions expressed in TRSTMH are those of the authors and contributors, and do not necessarily reflect those of the Society, or the Editorial Board, Oxford University Press or the organisation to which the authors are affiliated.

Availability of Data and Materials

Where ethically feasible, Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene strongly encourages authors to make all data and software code on which the conclusions of the paper rely available to readers. Authors are required to include a Data Availability Statement in their article.

We suggest that data be presented in the main manuscript or additional supporting files, or deposited in a public repository whenever possible. Information on general repositories for all data types, and a list of recommended repositories by subject area, is available [here](#).

Data Availability Statement

The inclusion of a Data Availability Statement is a requirement for articles published in Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. Data Availability Statements provide a standardised format for readers to understand the availability of data underlying the research results described in the article. The statement may refer to original data generated in the course of the study or to third-party data analysed in the article. The statement should describe and

provide means of access, where possible, by linking to the data or providing the required unique identifier.

More information and example Data Availability statements can be found here.

Data Citation

Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene supports the Force 11 Data Citation Principles and requires that all publicly available datasets be fully referenced in the reference list with an accession number or unique identifier such as a digital object identifier (DOI). Data citations should include the minimum information recommended by DataCite: authors, title, publisher (repository name), identifier.

Example Data Citation

[dataset]* Mbonye, Anthony K. et al. (2016), Data from: Prescription of antibiotics at drug shops and strategies to improve quality of care and patient safety: a cross-sectional survey in the private sector in Uganda, Dryad, Dataset, <https://doi.org/10.5061/dryad.9c87t>

*The inclusion of the [dataset] tag at the beginning of the citation helps us to correctly identify and tag the citation. This tag will be removed from the citation published in the reference list.

Preprint Policy

Authors retain the right to make an Author's Original Version (preprint) available through various channels, and this does not prevent submission to the journal. For further information see our Online Licensing, Copyright and Permissions policies. If accepted, the authors are required to update the status of any preprint, including your published paper's DOI, as described on our Author Self-Archiving policy page.