

Tuberculosis in the state of Alagoas: spatial and temporal analysis between 2010 and 2015

Franklin Gerônimo Bispo Santos*

João Paulo Silva de Paiva*

Emmylly Maria Correia Ferro de Araújo*

Thiago Cavalcanti Leal*

Carlos Dornels Freire de Souza*

Felipe Tavares Duailibe**

129

Abstract

Tuberculosis is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. Each year, more than 70 thousand new cases of the disease are registered in Brazil. The aim of this study was to analyze the tendency and the spatial distribution of tuberculosis in the state of Alagoas in the 2010-2015 period and to identify possible areas of under-reported cases or high risk of transmission. This was a mixed ecological study. Six indicators were analyzed: incidence of tuberculosis, incidence of bacilliferous pulmonary tuberculosis, mortality, HIV/TB coinfection, cure and treatment abandonment. In the temporal analysis, the regression model by inflection points (Joinpoint) was used to identify the APC (Annual Percentual Change) and the trends were classified as increasing, stationary and decreasing. In the spatial analysis, Local Empirical Bayesian Method and Global and Local Moran statistics were used. Significance adopted was 5% with a 95% confidence interval (CI 95%). There was a statistically significant tendency of reduction in the general rate of tuberculosis incidence (APC -5.6; $p = 0.01$) and the proportion of abandonment (APC -10.9; $p = 0.048$). However, the proportion of coinfection presented a growing tendency (APC 7.9; $p = 0.01$). The other indicators presented a stationary pattern. The Bayesian method reduced random data fluctuation. The Moran statistic showed a significant autocorrelation for the incidence of general and bacilliferous pulmonary tuberculosis, with a concentration in the Metropolitan Region of Maceió. Tuberculosis represents a major public health problem in Alagoas. The Mesoregion of the Alagoano Sertão (woodlands) appears as an area where under-reporting of cases occurs. The study demonstrated the need to strengthen actions to cope with the disease.

Keywords: Tuberculosis. Epidemiology Descriptive. Epidemiology and Biostatistics. Public Health.

INTRODUCTION

Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*^{1,2}. It is an acid-fast bacillus (BAAR) that has a preference for lung tissue (pulmonary TB), but it can also affect other regions of the body (extrapulmonary TB) such as bones and nervous tissue, among others. Transmission takes place via the aerobic route, from untreated bacilliferous individuals^{1,2}.

It is estimated that 2-3 billion people are infected with *M. tuberculosis* worldwide, with 5 to 15% developing the disease throughout their life¹. On the other hand, the risk of developing TB is significantly higher

in people living on the streets, in the prison population and in immunocompromised individuals, such as those infected with the Human Immunodeficiency Virus (HIV). Other determinants, such as malnutrition and age extremes (children under two years old and elderly over 60 years old) play an important role in the disease process².

Despite being considered one of the oldest diseases in mankind and having effective treatment, TB remains an important global public health problem due to the wide geographic dispersion, the emergence of multiresistant (MDR), extensively resistant

DOI: 10.15343/0104-7809.20194301129150

* Federal University of Alagoas (UFAL). Arapiraca-AL, Brazil.

** Ministry of Health – Brasília-DF, Brazil

E-mail: franklin.bispo@arapiraca.ufal.br



(XDR) and incurable cases^{3,4}. In 2013 alone, nine million new cases and one million deaths were recorded worldwide. In Brazil, although the treatment is guaranteed by the Unified Health System (SUS), control of the disease is still a challenge. Each year, the country records approximately 70,000 new cases of the disease and more than 4,000 deaths².

The distribution of the disease in the country is quite heterogeneous. In the year 2016, while the incidence of Amazonas and Rio de Janeiro exceeded 60 new cases/100 thousand, in Goiás, Tocantins and the Federal District, the incidence did not reach 14/100 thousand. In this scenario, Alagoas occupied the fourth position in the Northeast and 13th in Brazil in the tuberculosis incidence coefficient in 2016, with an incidence above 29 cases/100 thousand inhabitants². 110 deaths due to the disease were registered in the state in 2014, corresponding to a mortality rate of 3.3/100 thousand inhabitants, superior to the national rate (2.2/100 thousand)⁵.

In 2014, on the occasion of the World Health Assembly, the World Health Organization (WHO) approved the "*Strategy for the End of Tuberculosis*" with the objective of ending the "*global epidemic*" of the disease by the year 2035^{2,6}. The *National Ministry for the End of Tuberculosis* (PNFTB) started the construction of the National Plan for the End of Tuberculosis (PNFTB), with the goal of reducing the incidence rate to less than 10 cases per 100,000 inhabitants and the number of TB deaths by 95%, as well as the definition of indicators to monitor the progress of the actions introduced⁶.

Considering the importance of tuberculosis in Brazil and in the world, and the existing regional differences, many strategies have been adopted to understand the dynamics of the disease's transmission and to enable the elaboration of policies and plans that contribute to the reduction of its magnitude.

In this sense, we highlight the temporal and spatial analyses as auxiliary tools in the process of understanding the epidemiological complexity of tuberculosis in Alagoas, starting from the initial premise that the disease does not occur at random times and spaces.

In view of the above, this study aimed to analyze the trend and spatial distribution of TB

in the State of Alagoas from 2010 to 2015 and to identify areas of possible underreporting of cases or high risk of transmission.

METHODS

This was a mixed ecological study⁷, having as unit of analysis the state of Alagoas and its municipalities, in the period from 2010 to 2015.

Alagoas is the second smallest Northeastern state in its territorial extension. Comprising 102 municipalities and a population of more than three million inhabitants, the state has the highest population density in the region (112.13 inhabitants/km²). It borders Pernambuco to the North, Sergipe to the South and Bahia to the West. Although advances have occurred in the last decades, Alagoas still has the lowest Human Development Index (HDI) in Brazil⁸.

For the analysis, six epidemiological indicators were selected, three of which were the impact of TB control actions (incidence rate of tuberculosis/100,000 inhabitants, incidence rate of bacilliferous pulmonary tuberculosis/100,000 inhabitants, and tuberculosis mortality rate/100,000 inhabitants), and three of the outcomes of TB control actions (proportion of HIV/TB coinfection, proportion of tuberculosis cases cured, and proportion of cases of tuberculosis patients who abandoned treatment), as recommended by the Ministry of Health⁹.

The sample data for TB cases comprised all new cases reported in the National System of Notifiable Diseases (SINAN) in the period from 2010 to 2015 (n = 6,249), and the population data needed to calculate the indicators were obtained from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE), 2010 census and intercensal projections for the remaining years, which were obtained only in August 2017 on public domain sites made available through the Health Information Portal (TABNET) of the Ministry of Health of Brazil. As the data in the TABNET are subject to constant updates, we chose to select the period from 2010 to 2015 because it represents consolidated, up-to-date and reliable information.

Statistical modeling was performed in two main steps. The first one consisted of trend analysis of the indicators using segmented regression (Joinpoint). The model tests whether a line of multiple segments is statistically more suitable to describe the temporal evolution of the data than a straight line or a line with fewer segments. In this step, each variation point indicates a change in the trend¹⁰. When compared to other statistical models, the joinpoint, besides classifying the trend as stationary, increasing or decreasing, also identifies the point where there is a change in this tendency and Annual Percentage Change (APC). Statistical parameters adopted a significance level of 5% and a 95% confidence interval (95% CI).

The next step consisted of spatial analysis. For this, two incidence rates (general and pulmonary bacilliferous) were selected because they express the magnitude of the disease in the state and the dispersion dynamics. In order to provide greater stability to the data the local empirical Bayesian model was adopted to smoothen these rates. The application of the model was justified by the existence of municipalities with a very small population and by the low quality of the data due to underreporting^{11,12}. Therefore, municipalities that did not report cases were considered silent.

The Bayesian Local Empirical Modeling estimates rates corrected from the observed values using Bayesian inference concepts. The overall empirical Bayes estimator computes a weighted average between the gross rate of the locality and the overall rate of the region (ratio between the total number of cases and the total population). The local empirical Bayes estimator includes spatial effects, calculating the estimate locally, using only the geographic neighbors of the area for which the rate is desired, converging towards a local average rather than a global average. The empirical Bayesian rate reduces the variability of estimates by restricting random fluctuation caused by rare events^{11,13}. Consequently, maps based on these estimates are more interpretive and informative.

After obtaining the smoothed rates, the spatial dependence of the indicators was initially evaluated using the Moran Global statistic and the pseudo-significance test. The

Moran index ranges from -1 to +1, with values close to zero indicating spatial randomness, positive values suggest positive spatial autocorrelation and negative values, negative spatial autocorrelation. Once global spatial dependence was established, the Local Index of Spatial Association (LISA) was applied. From the LISA, each municipality was positioned in a quadrant of the Moran spreading diagram: Q1 high/high (positive values and positive means), Q2- low/low (negative values and negative means), Q3- high/low (positive values and negative means) and Q4- low/high (negative values and positive means). Based on the results obtained from the Moran and LISA scatter plot, the thematic Moran Maps were made. Moran Maps consider only the areas whose Moran indices were significant (p -value < 0.05)^{14,15}. The municipalities classified in Q1 were considered as priorities for intervention in public health, surveillance and local epidemiological analyses. This classification was justified by the observation of high incidence rates together with their immediate neighbors. At the same time, the municipalities considered statistically insignificant were not categorized in any quadrant.

The Moran statistic was applied to both the smoothed and gross indicators, in order to allow the comparison between the standards. Because there were fewer cases of bacilliferous pulmonary tuberculosis and to facilitate the visualization and comparison of the differences between the municipalities, a stratification mode different from that adopted for the general incidence rate was used. The general incidence rate was: zero cases; 0.01 to 20.00/100 thousand; 20.01 to 40.00/100 thousand; 40.01 to 60.00/100 thousand and $> 60.00/100$ thousand. For the incidence of bacilliferous tuberculosis: zero cases; 0.01 to 5.00/100 thousand; 5.01 to 10.00/100 thousand; 10.01 to 20.00/100 thousand and $> 20.00/100$ thousand.

For the analyses, the software used were Terra View 4.2.2, QGIS 2.14.11, and Joinpoint Regression Program 4.5.0.1, made available by the National Institute of Space Research (INPE), the Open Source Geospatial Foundation (OSGeo) and the National Cancer Institute, respectively. The territorial meshes needed to make the maps came from IBGE.

Using data from public domain systems did not require a need for an evaluation by the Research Ethics Committee.

RESULTS

Between 2010 and 2015, 6,249 new cases of tuberculosis were registered in the state of Alagoas, with a mean of 1,041.5 cases/year, ranging from 1,126 (18.02%) in 2011 to 869 (13.90%) in 2015. The incidence rate ranged from 25.8 to 36.2 cases/100,000 inhabitants in 2015 and 2010, respectively. Meanwhile, in the same period, the number of cases of pulmonary tuberculosis was 3,452, with a mean of 575.33 cases/year and a variation between 481 (13.93%) in 2015 and 610 (17.67%) in 2010. The incidence rate of bacillary TB, in turn, ranged from 14.2 to 18.9 cases/100,000 inhabitants, in 2015 and 2010, respectively (Table 1).

The trend analysis by the Joinpoint model of the epidemiological indicators indicated a reducing trend in the general incidence rate of tuberculosis and the rate of abandonment. On the other hand, the rates of bacilliferous pulmonary TB incidence, mortality and cure had a stationary pattern. In addition, the HIV/TB coinfection rate showed a growing tendency. The low proportion of cures was highlighted in the year 2015, which only reached about half of the values observed in previous years (Table 1).

Table 2 shows the results of the Moran Global statistic. Statistically significant spatial dependence was observed both in the incidence rate of general tuberculosis and in the bacilliferous pulmonary form, in each year and in all time series. In the period 2010-2015, I Moran was equal to 0.724 ($p = 0.01$) and 0.710 ($p = 0.01$), for the general and pulmonary bacilliferous rates, respectively.

The heterogeneous spatial distribution of TB in the state of Alagoas can be confirmed by analyzing spatial and temporal evolution of crude and smoothed rates (Figures 1 and 2). Regarding the tuberculosis incidence coefficient (Figure 1), prior to Bayesian modeling, the number of silent municipalities, i.e. municipalities where TB cases were not reported, ranged from 13 (12.74%) in 2010 to 24 (23.52%) in 2015, showing growth over the time series. After the smoothing, the municipality of Minador

do Negrão, in the year 2013, was considered silent. In the Metropolitan Region of Maceió the concentration of TB cases decreased as the municipalities distanced themselves from the capital, that is, towards the woodland region of the state (Figures 1 and 3).







As for the coefficient of pulmonary tuberculosis (Figure 2), the number of silent municipalities fluctuated: 25 (24.5%) in 2010, 16 (15.68%) in 2011, 13 (12.74%) in 2012, 15 (14.7%) in 2013, 15 (14.7%) in 2014 and 40 (39.21%) in 2015. After smoothing, similar to that observed in the general incidence indicator, only the municipality of Minador of Negrão continued in category zero, in which case the highest incidence of pulmonary TB cases in the Metropolitan Region of Maceió prevailed, with a reduction towards the woodlands of the state (Figures 1 and 3).

In Figure 3, the spatial distribution of non-smoothed and smoothed indicators considering the entire period are presented. As for the general gross incidence rate, only the municipality of São Brás was silent. After the smoothing, no municipality was included in this category, showing that all should present some degree of endemicity.

On the Moran Map (Figure 3), 13 (12.74%) municipalities (Atalaia, Barra de São Miguel, Boca da Mata, Flexeiras, Maceió, Marechal Deodoro, Murici, Paripueira, Pilar, Rio Largo, São Miguel dos Campos, Santa Luzia do Norte and Satuba) were considered priorities, all located in the Metropolitan Region of Maceió. Moreover, 14 (13.72%) were classified in the Q2 quadrant, 4 (3.92%) in Q3, 3 (2.94%) in Q4, and 68 (66.66%) were considered non-significant.

Regarding the rate of pulmonary tuberculosis, four municipalities were classified as silent: Jaramataia, Olho D'água Grande, Palestina and São Brás. After the smoothing, no municipality was included in this category. On the Moran Map, 12 (11.76%) (Atalaia, Barra de São Miguel, Boca da Mata, Maceió, Marechal Deodoro, Murici, Paulo Jacinto, Pilar, Rio Largo, São Miguel dos Campos, Santa Luzia do Norte and Satuba) were classified as priorities and are located in the Metropolitan Region of Maceió, 11 (10.78%) in Q2, 5 (4.9%) in Q3, 4 (3.92%) in Q4 and 70 (68.62%) were considered not significant.

Table 1 – Trend analysis by Joinpoint of epidemiological indicators of tuberculosis, Alagoas, 2010-2015.

Year	Tuberculosis incidence rate/100,000 inhabitants	Incidence rate of bacilliferous pulmonary tuberculosis /100,000 inhabitants	Mortality rate due to tuberculosis /100,000 inhabitants	Proportion of cured tuberculosis cases	Proportion of tuberculosis cases who abandoned treatment	Proportion of tuberculosis cases who abandoned treatment
2010	36.2	18.9	2.9	6.8	67.5	13.5
2011	35.0	18.1	2.9	6.9	68.3	12.7
2012	33.3	17.8	3.0	8.2	63.8	14.5
2013	32.7	17.8	3.3	9.8	65.6	12.6
2014	31.8	18.2	3.3	8.9	63.1	10.4
2015	25.8	14.2	2.3	9.6	34.7	7.4
APC (CI 95%)	-5.6 (-9.2 a -1.7)	-4.0 (-8.8 a 1.1)	-1.9 (-10.8 a 7.8)	7.9 (2.3 a 13.9)	-9.6 (-21.0 a 3.4)	T1 -0.2 (-50.9 a 103.1) T2 -24.8 (-81.8 a 211.3)
AAPC (CI 95%)	-5.6 (-9.2 a -1.7)	4.0 (-8.8 a 1.1)	-1.9 (-10.8 a 7.8)	7.9 (2.3 a 13.9)	-9.6 (-21.0 a 3.4)	-10.9 (-20.1 a -0.6)
P value	0.015	0.095	0.600	0.016	0.105	T1 0.978 T2 0.238 TG 0.048
Trend	Reduction	Stationary	Stationary	Increase	Stationary	Reduction (TG)
Graphic						

Source: SINAN (DATASUS/MS). APC: Annual Percent Change, AAPC: Average Annual Percent Change, T1: Trend 1, T2: Trend 2, TG: General trend.

Table 2- Moran statistics of incidence rates of general and pulmonary tuberculosis after smoothing by local empirical Bayesian model, Alagoas, 2010-2015.

Year	Incidence rate of tuberculosis/ 100,000 inhabitants		Incidence rate of bacilliferous pulmonary tuberculosis /100,000 inhabitants	
	I Moran	P - value	I Moran	P - value
2010	0.655	0.01	0.640	0.01
2011	0.678	0.02	0.639	0.01
2012	0.554	0.01	0.593	0.01
2013	0.552	0.01	0.488	0.01
2014	0.579	0.01	0.538	0.01
2015	0.660	0.01	0.609	0.01
2010-2015	0.724	0.01	0.710	0.01

Figure 1- Spatiotemporal evolution of the incidence rate of gross and smoothed tuberculosis by the Local Empirical Bayesian model. Alagoas, Brazil, 2010-2015.

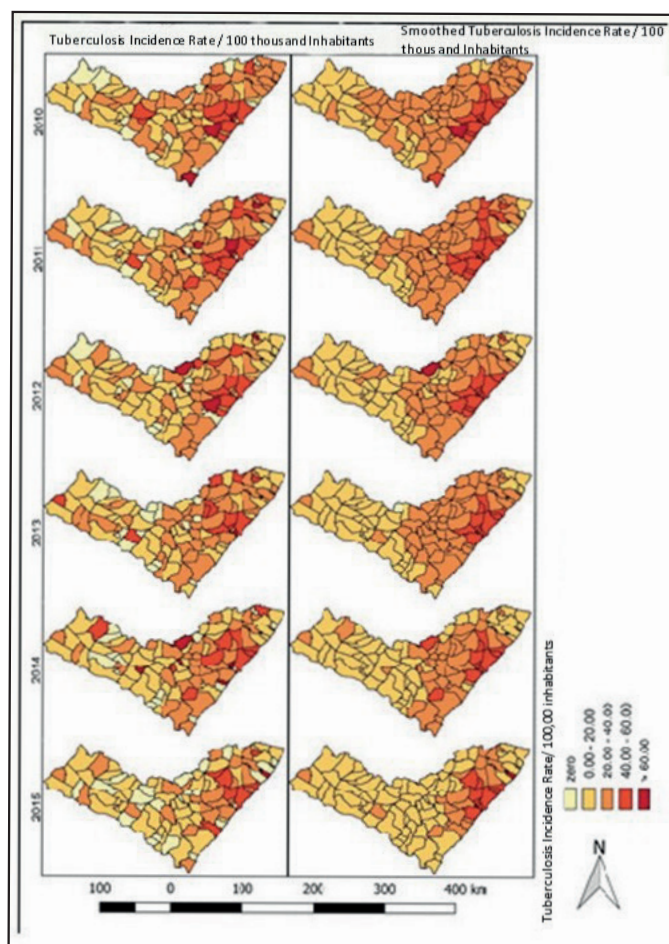


Figure 2- Spatiotemporal evolution of the incidence rate of gross and smoothed pulmonary tuberculosis by the Local Empirical Bayesian model. Alagoas, Brazil, 2010-2015.

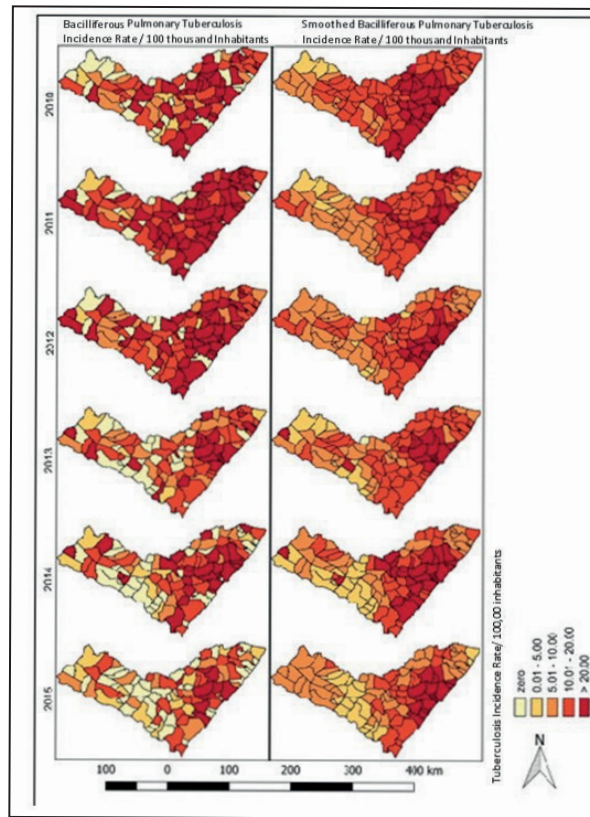
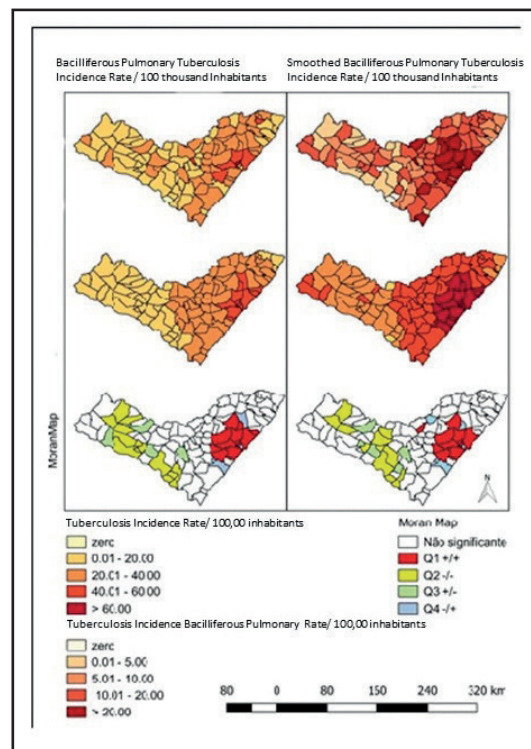


Figure 3- Spatial distribution of general and pulmonary tuberculosis incidence rates, gross and smoothed and Moran Map. Alagoas- Brazil, 2010-2015.



DISCUSSION

In the period from 2010 to 2015, Alagoas had slightly lower incidence rates than the Brazilian average, which, in that period, was 35.56/100 thousand inhabitants⁴. These lower rates in the Brazilian Northeast are not recent. According to Barbosa *et al.*¹⁶, in the period 2005-2010, all the states of the region presented rates below the national average. In the general scenario, the Northeast has the third highest incidence rate of the disease in Brazil, being surpassed by the North and Southeast regions².

The actual scenario of tuberculosis in Alagoas may be even more serious than observed. When using Bayesian modeling for more stable and more realistic rates, it is suggested that the expected scenario is worse than the one observed in the state, since the application of the Bayesian model showed that all municipalities should have reported cases in the period.

The lower incidence rates and Bayesian modeling results obtained in this work suggest operational problems in case detection and underdiagnosis. The fragility of tuberculosis control programs, especially at the municipal level, the lack of services for the timely diagnosis near the patient's home, the correct follow-up of the case, the low detection capacity of the cases, and the lack of investment in plans and policies are elements that compromise the control of the disease and keep the chain of transmission active in the community¹⁷.

The spatial distribution reinforces this unfavorable scenario. There was a concentration of tuberculosis in the eastern Alagoan mesoregion, more specifically in the Maceió Metropolitan Region, where coverage and access to health services are more evident. Additionally, the rates were decreasing towards the woodlands of the state. In these more distant regions, where access to health services is precarious and the population is in a high degree of vulnerability, underdiagnosis seems to be a persistent phenomenon. It is worth noting that large urban centers are largely characterized by unbridled and unplanned growth, favoring unhealthy housing situations¹⁴. Another point to highlight is the

agglomeration of people, public transportation and shared work spaces that contribute to the increase of risks of disease transmission^{14,15}.

Therefore, it is necessary to reflect on access to health services. Thiede *et al.*¹⁸ proposed that access represents the "degree of adjustment" between health services and the community, and is represented by three dimensions: availability, accessibility and acceptability. Availability refers to all the factors of a given service within reach of the user. Accessibility signals the direct and indirect costs of care regarding the user's ability to pay; and the acceptability of service that encompasses the subjective, social and cultural matters, such as the degree to which a given service is culturally secure¹⁹. For this reason, information is essential for potential access to become a service that is used.

Analyzing the epidemiological indicators, there was a statistically significant reduction of 5.6% in the overall TB incidence rate in the period from 2010 to 2015. This finding, although corroborated by the reduction in incidence in Brazil 4,6 may not represent sanitary reality of the state. A reduction of more than 18% in incidence between 2014 and 2015 suggests operational problems since, in chronic diseases such as tuberculosis, a reduction in burden occurs slowly.

An argument capable of corroborating the hypothesis that the fall in incidence is operational may refer to the relationship between disease and poverty, presented by several authors as one of the most important social determinants of illness²⁰. It is questionable that Alagoas, possessing the lowest HDI of Brazil, presented a lower incidence than that of the Northeast and of all Brazil 4 and obtained such a significant reduction in a short time considering its magnitude.

One of the possibilities for this marked reduction concerns the change of the state executive power management that occurred in the period 2014-2015 that changed the structure and dynamics of control policies, compromising appropriate and timely diagnosis and treatment. In this sense, the

continuity of control actions, through perennial public policies, is fundamental for the real and sustainable reduction of the tuberculosis burden²¹.

In addition to the incidence of general tuberculosis, it is necessary to reflect on the presence of bacilliferous pulmonary TB. Besides being the most frequent, it is also the most relevant for public health, since it comprises the portion of patients capable of transmitting *M. tuberculosis*. Studies indicate that an infected person who remains untreated can lead to infect between ten and fifteen people each year, spreading the infection in the community^{22,23}. In addition, inadequate diagnosis and treatment may result in more complications for patients, multidrug resistance and increased risk of mortality³.

When analyzing the time series of indicators of morbidity (general and bacilliferous pulmonary TB incidence), there was an apparent reduction of the two indicators, however, only the decrease in overall incidence was statistically significant. Thus, the steady behavior of the incidence of bacilliferous TB suggests the maintenance of the transmission chain and possible failures of the disease control programs in the state of Alagoas. In addition, the heterogeneous spatial pattern of the two indicators has already been demonstrated in other regions of the country^{16,24}.

Another variable that contributes negatively to the control of TB is the proportion of treatment abandonment. In the period from 2010 to 2015, there was a decrease of 10.9% in this rate, a significant trend of reduction ($p=0.04$). The decrease in treatment abandonment in the state of Alagoas accompanies that observed in Brazil as a whole, according to a national survey conducted by the Ministry of Health in 2015⁴.

Although significant progress has been observed in reducing abandonment, it should be noted that it remains high, above the acceptable upper limit of 5%, as established by the Ministry of Health⁸. Among the main reasons associated with discontinuation of treatment, the intrinsic factors (use of alcohol and other drugs, false impression of cure and adverse effects) and extrinsic factors (modality of treatment applied and operationalization

of health services) are highlighted²⁵. It is also pointed out that cases of tuberculosis retreatment have a substantially higher risk of selecting strains that are genetically resistant to drugs, resulting in multidrug-resistance (MDR) and even extensively resistant (XDR) cases^{3,4}.

The mortality analyzed did not show a significant change in the period from 2010 to 2015. For the year of 2013, for example, Alagoas had a mortality rate of 3.3 deaths/100 thousand inhabitants, while at the national level, mortality was 2.3 deaths/100 thousand inhabitants. Such a difference may be associated with social inequalities. According to national^{20,26} and international^{27,28} studies, the risk of dying from tuberculosis increases considerably in contexts where income inequality leads to poor living conditions and the precariousness of education and health services available to the population. Another factor that may be related is the difficulty the health services have to organize themselves to incorporate responsibility for the actions of diagnosis, treatment and prevention of diseases²⁹.

A fifth indicator deserves careful consideration. This is the proportion of HIV/TB coinfection. In this study, this indicator showed an increase of 7.9% in the period from 2010 to 2015. WHO data indicate TB as the leading cause of death in individuals living with HIV 4. In the world, in 2014, of the six million cases new cases of tuberculosis, 1.2 million occurred among people infected with virus 1. It is assumed, however, that the indicator may be influenced by the number of individuals who were actually tested after tuberculosis diagnosis, being an important limitation of the study.

The last indicator analyzed was the proportion of those cured, which presented a steady pattern. The low cure rate and the abrupt drop in this indicator in the year 2015 reinforce the hypothesis of failures in the tuberculosis control program. Similar results are presented by Prado Junior *et al.*³⁰ in the city of Rio de Janeiro with a cure rate of 70.42%. On the other hand, in Maranhão, the rate found by Silva *et al.*³¹ was 90.9%. In Ceará, Pinto *et al.*³² showed a cure rate of only 47.2%. Therefore, the operational problems mentioned earlier in this text justify the low amount of cures.

This study presents limitations due to the use of secondary databases, subject to the failures of the surveillance system and underreporting of cases. However, the models used in the study were robust to understand the spatial and

temporal scenario of tuberculosis in Alagoas, making it possible to understand the dynamics of transmission in the state, to identify the priority areas for intervention and to subsidize decision making.

CONCLUSION

It is concluded that tuberculosis still presents a high impact in the state of Alagoas, although there has been a significant reduction of the general incidence. Advances were observed in the reduction of abandonment, reducing over the time series. The low proportion of cures, the increase of the HIV/TB co-infection ratio, and the stationary incidence patterns of the bacilliferous form of the disease and mortality rates demonstrate weaknesses in disease control in the state of Alagoas and, besides not meeting the goals of eliminating the disease, can contribute to the emergence of serious cases. Moreover, the heterogeneous distribution observed reinforces the neglect of the disease within the state. It is suggested that this distribution may be related both to access to health services and to the influence of social determinants in the occurrence of the disease.

The fragility of health units within the state in capturing cases may justify the scenario found in this region. At the same time, the significant reduction of the silent municipalities regarding the notification of TB cases after the smoothing of incidence rates suggests the existence of underreporting of the disease in these areas. Thus, the model used in this study suggests that the actual scenario may be even more severe than observed.

Operational indicators reflect the quality of services provided to patients with tuberculosis and support decision-making processes in the elaboration and implementation of public policies aimed at disease control. In the case of Alagoas, the unfavorable epidemiological conjuncture demonstrates the urgent need for new and continuous strategies for coping with tuberculosis.

REFERENCES

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Suíça: WHO, 2016.
2. Brasil. Portal da Saúde. Ministério da Saúde. Tuberculose. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/tuberculose>>. [2018 Jan 15]. [Internet].
3. Dheda K, Gumbo T, Maartens G, Dooley KE, McNerney R, Murray M, et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. *Lancet Respir Med* 2017; 5:291-360.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Indicadores prioritários para o monitoramento do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil. *Boletim Epidemiológico*, 2017, 48(8):1-11.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Panorama da tuberculose no Brasil: a mortalidade em números [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
7. Medronho RA. *Epidemiologia*. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2009.
8. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico 2010. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br>>. [2017 Jun 06]. [Internet].
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
10. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med*. 2000 Feb;19(3):335-51.
11. Carvalho AX, Silva GDM, Júnior GRA, Albuquerque PHM. Taxas bayesianas para o mapeamento de homicídios nos municípios

- brasileiros. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 28(7):1249-1262, jul, 2012.
12. Nunes FG. Abordagem bayesiana na epidemiologia espacial de notificações de casos de dengue no Estado de Goiás. In: XVI Simpósio Brasileiro de Sensoriamento Remoto (SBSR). [Anais]. Foz do Iguaçu. 2013; 8554-8560.
 13. Carvalho AXY, Silva GDM, Júnior GRA, Albuquerque PHM. Mapeamento de Taxas Bayesianas, com aplicação ao mapeamento de homicídios. Rio de Janeiro: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada, 2011.
 14. Magalhães MAFM. A tuberculose no espaço urbano: Um estudo ecológico utilizando análise espacial no município do Rio de Janeiro nos anos de 2005 a 2008. [Tese]. Rio de Janeiro Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2014.111p.
 15. Pereira AGL, Medronho RA, Escosteguy CC, Valencia LIO, Magalhães MAFM. Distribuição espacial e contexto socioeconômico da tuberculose, Rio de Janeiro, Brasil. *Rev. Saúde Pública*. 2015; 49: 48.
 16. Barbosa IR, Pereira LMS, Medeiros PFM, Valentim RS, Brito JM, Costa ICC. Análise da distribuição espacial da tuberculose na região Nordeste do Brasil, 2005-2010. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, v. 22, n. 4, p. 687-695, dez, 2013.
 17. Oliveira, LGD. Avaliação do Programa de Controle da Tuberculose no município de Niterói-RJ: A integração entre a unidade de saúde e a unidade de saúde da família [dissertação]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fiocruz; 2007.
 18. Thiede M, McIntyre D. Information, communication and equitable access to health care: a conceptual note. *Cad Saude Publica* 2008; 24(5):1168-1173.
 19. Assis MMA, Jesus WLA. Acesso aos serviços de saúde: abordagens, conceitos, políticas e modelo de análise. *Ciência & Saúde Coletiva*, 17(11):2865-2875, 2012.
 20. San Pedro A, Oliveira RM. Tuberculose e indicadores socioeconômicos: revisão sistemática da literatura. *Rev Panam Salud Publica*. 2013 abr;33(4):294-301.
 21. Reis ACSM, Borges DPL, D'Ávila VGFC, Barbosa MS, Ternes YMF, Santiago SB, Santos RS. O cenário de políticas públicas do Brasil diante do quadro das doenças negligenciadas. *Saúde & Ciência em Ação – Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde*. v.3, n. 01: Agosto-Dezembro 2016 ISSN: 2447 9330.
 22. World Health Organization. Tuberculosis fact sheet. 2017 <http://www.who.int>. [2018 jan 15]. [Internet].
 23. Odusanya OO, Babafermi JO. Patterns of delays amongst pulmonary tuberculosis patients in Lagos, Nigeria. *BMC Public Health* 2004; 4:18.
 24. Montechi LN, Coêlho DMM, Oliveira CAR, Campelo V. Distribuição espacial da tuberculose em Teresina, Piauí, de 2005 a 2007. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, v. 22, n. 3, p. 475-482, set. 2013.
 25. Couto DS, Carvalho RN, Azevedo EB, Moraes MN, Pinheiro PGOD, Faustino EB. Fatores determinantes para o abandono do tratamento da tuberculose: representações dos usuários de um hospital público. *Saúde Debate*. 2014 jul-set;38(102):572-81.
 26. Orofino RL, Brasil PEA, Trajman A, Schmaltz CAS, Dalcolmo M, Rolla VC. Preditores dos desfechos do tratamento da tuberculose. *J Bras Pneumol*. 2012 jan-fev;38(1):88-97.
 27. Raviglione M, Marais B, Floyd K, Lonnroth K, Getahun H, Migliori GB, et al. Scaling up interventions to achieve global tuberculosis control: progress and new developments. *The Lancet*. 2012 May; 379(9829):1902-13.
 28. Baral SC, Aryal Y, Bhatrai R, King R, Newell JN. The importance of providing counselling and financial support to patients receiving treatment for multi-drug resistant TB: mixed method qualitative and pilot intervention studies. *BMC Public Health*. 2014 jan;14:46.
 29. Campos AZ, Theme-Filha MM. Hospitalization for primary care-sensitive conditions in Campo Grande, Mato Grosso do Sul State, Brazil, 2000-2009. *Cad Saude Publica* 2012; 28(5):845-855.
 30. Prado Junior JC, Virgílio TC, Medronho RA. Comparação da proporção de cura por tuberculose segundo cobertura e tempo de implantação de Saúde da Família e fatores socioeconômicos e demográficos no município do Rio de Janeiro, Brasil, em 2012. *Ciênc. Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 21, n. 5, p. 1491-1498, mai. 2016.
 31. Silva PF, Moura GS, Caldas AJM. Fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose pulmonar no Maranhão, Brasil, no período de 2001 a 2010. *Cad. Saúde Pública* 2014; 30(8):1745-1754.
 32. Pinto ML, Silva TC, Gomes LCF, Bertolozzi MR, Villavicencio LMM, Azevedo KMFA, et al. Ocorrência de casos de tuberculose em Crato, Ceará, no período de 2002 a 2011: uma análise espacial de padrões pontuais. *Rev. bras. epidemiol*. 2015; 18(2):313- 325.

Tuberculose no estado de Alagoas: análise espacial e temporal entre 2010 e 2015

Franklin Gerônimo Bispo Santos*
João Paulo Silva de Paiva*
Emmylly Maria Correia Ferro de Araújo*
Thiago Cavalcanti Leal*
Carlos Dornels Freire de Souza*
Felipe Tavares Duailibe**

140

Tuberculose no estado de Alagoas...
O Mundo da Saúde, São Paulo - 2019;43(1): 129-150

Resumo

A tuberculose é uma doença infectocontagiosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. A cada ano mais de 70 mil casos novos da doença são registrados no Brasil. Buscou-se analisar a tendência e a distribuição espacial da TB no estado de Alagoas no período de 2010 a 2015 e identificar áreas de possível subnotificação de casos ou de alto risco de transmissão. Trata-se de um estudo ecológico misto. Foram analisados seis indicadores: incidência de tuberculose, incidência de tuberculose pulmonar bacilífera, mortalidade, coinfeção HIV/TB, cura e abandono de tratamento. Na análise temporal, aplicou-se o modelo de regressão por pontos de inflexão (*joinpoint*) para a identificação do APC (*Annual Percentual Change*) e classificação da tendência em crescente, estacionária e decrescente. Na análise espacial, utilizou-se a Modelagem Bayesiana Empírica Local e a estatística de Moran Global e Local. Adotou-se significância de 5% e intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Observou-se tendência estatisticamente significativa de redução da taxa de incidência de tuberculose geral (APC -5,6; $p=0,01$) e da proporção de abandono (APC -10,9; $p=0,048$). Por outro lado, a proporção de coinfeção apresentou tendência de crescimento (APC 7,9; $p=0,01$). Os demais indicadores apresentaram padrão estacionário. A modelagem bayesiana permitiu a redução da flutuação aleatória dos dados. A estatística de Moran mostrou auto correlação significativa para a incidência de tuberculose geral e pulmonar bacilífera, com concentração na Região Metropolitana de Maceió. A tuberculose representa um problema de saúde pública importante em Alagoas, uma vez que a Mesorregião do Sertão Alagoano se configurou como área de subnotificação de casos demonstrando-se, nesse sentido, a necessidade de fortalecimento das ações de enfrentamento à doença.

Palavras-chave: Tuberculose. Epidemiologia Descritiva. Epidemiologia e Bioestatística. Saúde Pública.

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*^{1,2}. Trata-se de um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) que tem predileção pelo tecido pulmonar (TB pulmonar), mas também pode afetar outras regiões do corpo (TB extrapulmonar), como ossos e tecido nervoso, dentre outros. A transmissão se dá através da via aerógena, a partir de indivíduos bacilíferos sem tratamento^{1,2}.

Estima-se que 2-3 bilhões de pessoas estejam infectadas com *M. tuberculosis* em todo o mundo, sendo que entre 5 e 15% desenvolverão a doença durante a vida¹. Por outro lado, o risco de desenvolver a TB é significativamente

maior em pessoas em situação de rua, na população carcerária e nos indivíduos imunocomprometidos, como os infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Outros determinantes, tais como a desnutrição e os extremos de idade (crianças com menos de dois anos e idoso com mais de 60 anos) possuem papel importante no processo de adoecimento².

Apesar de ser considerada uma das doenças mais antigas da humanidade e ter tratamento eficaz, a TB permanece como um importante problema de saúde pública mundial, em virtude da ampla dispersão geográfica, emergência de casos multirresistentes (MDR), extensivamente resistentes (XDR) e incuráveis^{3,4}. Somente em

DOI: 10.15343/0104-7809.20194301129150

* Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Arapiraca-AL, Brasil.

** Ministério da Saúde – Brasília-DF, Brasil

E-mail: franklin.bispo@arapiraca.ufal.br



2013, nove milhões de casos novos e um milhão de óbitos foram registrados em todo o mundo. No Brasil, embora o tratamento seja garantido pelo Sistema Único de Saúde (SUS), o controle da doença ainda se constitui num desafio. A cada ano, o país registra aproximadamente 70 mil casos novos da doença e mais de quatro mil mortes².

A distribuição da doença no país é bastante heterogênea. No ano de 2016, enquanto Amazonas e Rio de Janeiro apresentaram incidência superior a 60 casos novos/100 mil, em Goiás, Tocantins e Distrito Federal, a incidência não alcançou 14/100 mil². Nesse cenário, Alagoas ocupou a quarta posição no Nordeste e a 13^ª no Brasil em coeficiente de incidência de tuberculose em 2016, com incidência superior a 29 casos/100 mil habitantes². No estado foram registrados 110 óbitos pela doença em 2014, correspondendo a um coeficiente de mortalidade de 3,3/100 mil habitantes, superior ao nacional (2,2/100 mil)⁵.

Em 2014, por ocasião da Assembleia Mundial de Saúde, a OMS (Organização Mundial da Saúde), aprovou a “Estratégia pelo Fim da Tuberculose” com o objetivo de levar a termo a “epidemia global” da enfermidade até o ano de 2035^{2,6}. A partir disso, o Ministério da Saúde iniciou a construção do “Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose (PNFTB)” traçando como metas a redução do coeficiente de incidência para menos de 10 casos/100 mil habitantes e do número de óbitos por TB em 95%, bem como a definição de indicadores para o monitoramento do progresso das ações instituídas⁶.

Considerando a importância da tuberculose no Brasil e no mundo e as diferenças regionais existentes, muitas estratégias têm sido adotadas para compreender a dinâmica da transmissão da doença e possibilitar a elaboração de políticas e planos que contribuam para a redução da magnitude. Nesse sentido, destacamos a análise temporal e espacial como ferramentas auxiliares no processo de compreender a complexidade epidemiológica da tuberculose em Alagoas, partindo-se da premissa inicial de que a doença não ocorre ao acaso no tempo e no espaço. Em virtude do exposto, este trabalho objetivou analisar a tendência e a distribuição espacial da TB no estado de Alagoas no período de 2010 a 2015 e identificar áreas de possível subnotificação de casos ou de alto risco de transmissão.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo ecológico misto⁷, tendo como unidade de análise o estado de Alagoas e seus municípios, no período de 2010 a 2015.

Alagoas é o segundo menor estado Nordeste em extensão territorial. Composto por 102 municípios e uma população superior a três milhões de habitantes, o estado apresenta a maior densidade populacional da região (112,13 hab./km²). Limita-se com Pernambuco ao Norte, Sergipe ao Sul e Bahia a Oeste. E, embora tenham ocorrido avanços nas últimas décadas, Alagoas ainda possui o menor Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) do Brasil⁸.

Para a análise foram selecionados seis indicadores epidemiológicos, sendo três de impacto das ações de controle da TB (taxa incidência de tuberculose/100 mil habitantes, taxa de incidência de tuberculose pulmonar bacilífera/100 mil habitantes e a taxa de mortalidade por tuberculose/100 mil habitantes) e três de resultado das ações de controle da TB (proporção de coinfeção HIV/TB, proporção de casos de tuberculose curados e a proporção de casos de tuberculose que abandonaram tratamento), conforme recomendações do Ministério da Saúde⁹.

Os dados amostrais dos casos de TB compreenderam todos os casos novos notificados no Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN), no período de 2010 a 2015 (n=6.249), e os dados populacionais necessários ao cálculo dos indicadores foram obtidos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), censo de 2010 e as projeções intercensitárias para os demais anos, os quais foram obtidos unicamente em agosto de 2017 nos sites de domínio público disponibilizados através do portal de Informações de Saúde (TABNET) do Ministério da Saúde do Brasil. Como os dados no TABNET estão sujeitos à constante atualização, optou-se por selecionar o período de 2010 a 2015 por representar informações consolidadas, mais atualizadas e confiáveis. A modelagem estatística foi realizada em duas etapas principais. A primeira delas consistiu na análise de tendência dos indicadores utilizando regressão segmentada (*joinpoint*). O modelo testa se uma linha de múltiplos segmentos é estatisticamente mais indicada para descrever

a evolução temporal dos dados do que uma linha reta ou uma linha com menos segmentos. Nessa etapa, cada ponto de inflexão indica uma mudança na tendência¹⁰. Quando comparado a outros modelos estatísticos, o *joinpoint* além de permitir a classificação da tendência em estacionária, crescente ou decrescente, possibilita ainda identificar o ponto em que há modificação dessa tendência e a variação percentual anual (*APC – Annual Percentual Change*). Como parâmetros estatísticos adotou-se nível de significância de 5% e intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

A etapa seguinte consistiu na análise espacial. Para tal, foram selecionadas duas taxas de incidência (geral e pulmonar bacilífera) por expressarem a magnitude da doença no estado e a dinâmica de dispersão. Com o objetivo de conferir maior estabilidade aos dados adotou-se o modelo Bayesiano empírico local para a suavização dessas taxas. A aplicação do modelo justificou-se pela existência de municípios com população muito reduzida e pela baixa qualidade dos dados em razão da subnotificação^{11,12}. Dessa forma, municípios que não notificaram casos foram considerados silenciosos.

A modelagem Bayesiana Empírica Local estima taxas corrigidas a partir dos valores observados utilizando-se conceitos de inferência bayesiana.

O estimador Bayes empírico global calcula uma média ponderada entre a taxa bruta da localidade e a taxa global da região (razão entre o número total de casos e a população total). O estimador Bayes empírico local inclui efeitos espaciais, calculando a estimativa localmente, utilizando somente os vizinhos geográficos da área para a qual se deseja estimar a taxa, convergindo em direção a uma média local em vez de uma média global. A taxa bayesiana empírica diminui a variabilidade das estimativas ao restringir a flutuação aleatória ocasionada pelos eventos raros^{11,13}. Consequentemente, mapas baseados nessas estimativas são mais interpretativos e informativos.

Após a obtenção das taxas suavizadas, a dependência espacial dos indicadores foi inicialmente avaliada utilizando a estatística de Moran Global e o teste de pseudo-significância. O Índice de Moran varia entre -1 e +1, sendo que os valores próximos de zero indicam aleatoriedade espacial, os valores positivos sugerem autocorrelação espacial positiva e

os valores negativos, autocorrelação espacial negativa. Uma vez constatada dependência espacial global, aplicou-se a estatística local de Moran (*Local Index of Spatial Association – LISA*). A partir do LISA cada município é posicionado em um quadrante do diagrama de espalhamento Moran: Q1- alto/alto (valores positivos e médias positivas), Q2- baixo/baixo (valores negativos e médias negativas), Q3- alto/baixo (valores positivos e médias negativas) e Q4- baixo/alto (valores negativos e médias positivas).

Baseados nos resultados obtidos do gráfico de espalhamento de Moran e do LISA, foram confeccionados os mapas temáticos Moran Map. O Moran Map considera apenas as áreas cujos índices de Moran foram significativos (p valor $<0,05$)^{14,15}. Os municípios classificados em Q1 foram considerados prioritários para intervenção em saúde pública, vigilância e análises epidemiológicas locais. Esta classificação justifica-se pela observação de elevadas taxas de incidência juntamente a seus vizinhos imediatos. Paralelamente, os municípios considerados não-significantes do ponto de vista estatístico não foram categorizados em nenhum quadrante.

A estatística de Moran foi aplicada tanto nos indicadores suavizados quanto nos brutos, a fim de permitir a comparação entre os padrões. Por haver um número menor de casos de tuberculose pulmonar bacilífera e para facilitar a visualização e comparação das diferenças entre os municípios, utilizou-se um modo de estratificação diferente daquele adotado para a taxa de incidência geral.

Para a taxa de incidência geral adotou-se: zero caso; 0,01 a 20,00/100 mil; 20,01 a 40,00/100 mil; 40,01 a 60,00/100 mil e $>60,00/100$ mil. Para a incidência de tuberculose bacilífera: zero caso; 0,01 a 5,00/100 mil; 5,01 a 10,00/100 mil; 10,01 a 20,00/100 mil e $>20,00/100$ mil.

Para as análises foram utilizados os *softwares* *Terra View* 4.2.2, *Qgis* 2.14.11, e *Joinpoint Regression Program* 4.5.0.1, disponibilizado pelo Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais (INPE), pela *Open Source Geospatial Foundation* (OSGeo) e pelo *National Cancer Institute*, respectivamente. As malhas territoriais necessárias para a confecção dos mapas foram provenientes do IBGE. Por utilizar dados de sistemas de domínio público, não demandou necessidade de apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

RESULTADOS

Entre 2010 e 2015, foram registrados no estado de Alagoas 6.249 novos casos de tuberculose, com uma média de 1.041,5 casos/ano, tendo oscilado entre 1.126 (18,02%) em 2011 e 869 (13,90%) em 2015. A taxa de incidência variou entre 25,8 e 36,2 casos/100.000 habitantes, em 2015 e 2010, respectivamente. Paralelamente, no mesmo período, o número de casos de tuberculose pulmonar bacilífera foi de 3.452, com média de 575,33 casos/ano e variação entre 481 (13,93%) em 2015 e 610 (17,67%) em 2010. A taxa de incidência da TB bacilífera, por sua vez, oscilou entre 14,2 e 18,9 casos/100.000 habitantes, em 2015 e 2010, respectivamente (Tabela 1).

A análise de tendência pelo modelo *joinpoint* dos indicadores epidemiológicos indicou um comportamento de redução da taxa de incidência geral de tuberculose e da taxa de abandono. Por outro lado, as taxas de incidência pulmonar bacilífera, de mortalidade e de cura apresentaram padrão estacionário. Adicionalmente, a taxa de coinfeção de HIV/TB apresentou um comportamento de crescimento. Destacou-se a baixa proporção de cura no ano de 2015, que atingiu quase metade dos valores observados nos anos anteriores (Tabela 1).

Na tabela 2 têm-se os resultados da estatística de Moran Global. Observou-se dependência espacial estatisticamente significativa tanto da taxa de incidência de tuberculose geral quanto da forma pulmonar bacilífera, em cada ano e em toda série temporal. No período 2010-2015, verificou-se I Moran igual a 0,724 ($p=0,01$) e 0,710 ($p=0,01$), para as taxas geral e pulmonar bacilífera respectivamente.

A distribuição espacial heterogênea da TB no estado de Alagoas pode ser confirmada ao analisar a evolução espacial e temporal das taxas brutas e suavizadas (Figuras 1 e 2).

Quanto ao coeficiente de incidência de tuberculose (Figura 1), antes da modelagem bayesiana, o número de municípios silenciosos, ou seja, municípios em que não houve notificação de casos de TB, variou entre 13 (12,74%) em 2010 e 24 (23,52%) em 2015, mostrando um crescimento ao longo da série temporal. Após a suavização, o município de Minador do Negrão, no ano de 2013, foi considerado silencioso. Constatou-se ainda uma concentração de casos

de TB na Região Metropolitana de Maceió com redução da incidência à medida que os municípios se distanciam da capital, ou seja, em direção à Região do Sertão do estado (Figuras 1 e 3).

Quanto ao coeficiente de tuberculose pulmonar bacilífera (Figura 2), observou-se flutuação do número de municípios silenciosos: 25 (24,5%) em 2010, 16 (15,68%) em 2011, 13 (12,74%) em 2012, 15 (14,7%) em 2013, 15 (14,7%) em 2014 e 40 (39,21%) em 2015. Após a suavização, similarmente ao observado no indicador de incidência geral, somente o município de Minador do Negrão continuou na categoria zero caso, prevaleceu a maior incidência de casos de TB pulmonar na Região Metropolitana de Maceió, com redução em direção ao Sertão do estado (Figuras 1 e 3).

Na figura 3, tem-se a distribuição espacial dos indicadores não-suavizados e suavizados considerando todo o período. Quanto à taxa de incidência geral bruta, somente o município de São Brás apresentou-se silencioso. Após a suavização, nenhum município foi enquadrado nessa categoria, mostrando que todos deveriam apresentar algum grau de endemicidade.

No Moran Map (Figura 3), 13 (12,74%) municípios (Atalaia, Barra de São Miguel, Boca da Mata, Flexeiras, Maceió, Marechal Deodoro, Murici, Paripueira, Pilar, Rio Largo, São Miguel dos Campos, Santa Luzia do Norte e Satuba) foram considerados prioritários, todos situados na Região Metropolitana de Maceió. Ademais, 14 (13,72%) foram classificados no quadrante Q2, 4 (3,92%) no Q3, 3 (2,94%) em Q4, e 68 (66,66%) foram considerados não-significantes.

Quanto à taxa de tuberculose pulmonar bacilífera, quatro municípios foram classificados como silenciosos: Jaramataia, Olho D'água Grande, Palestina e São Brás. Após a suavização, nenhum município foi enquadrado nessa categoria. No Moran Map, 12 (11,76%) (Atalaia, Barra de São Miguel, Boca da Mata, Maceió, Marechal Deodoro, Murici, Paulo Jacinto, Pilar, Rio Largo, São Miguel dos Campos, Santa Luzia do Norte e Satuba) foram classificados como prioritários e situados na Região Metropolitana de Maceió, 11 (10,78%) no Q2, 5 (4,9%) no Q3 e 4 (3,92%) no Q4, e 70 (68,62%) foram considerados não-significantes.

Tabela 1 – Análise de tendência por *joinpoint* dos indicadores epidemiológicos da tuberculose, Alagoas, 2010-2015.

Ano	Taxa incidência de tuberculose/100 mil habitantes	Taxa de incidência de tuberculose pulmonar bacilífera/100 mil habitantes	Taxa de mortalidade por tuberculose/100 mil habitantes	Proporção de co-infecção HIV/TB	Proporção de casos de tuberculose curados	Proporção de casos de tuberculose que abandonaram tratamento
2010	36,2	18,9	2,9	6,8	67,5	13,5
2011	35,0	18,1	2,9	6,9	68,3	12,7
2012	33,3	17,8	3,0	8,2	63,8	14,5
2013	32,7	17,8	3,3	9,8	65,6	12,6
2014	31,8	18,2	3,3	8,9	63,1	10,4
2015	25,8	14,2	2,3	9,6	34,7	7,4
APC (IC 95%)	-5,6 (-9,2 a -1,7)	-4,0 (-8,8 a 1,1)	-1,9 (-10,8 a 7,8)	7,9 (2,3 a 13,9)	-9,6 (-21,0 a 3,4)	T1 -0,2 (-50,9 a 103,1) T2 -24,8 (-81,8 a 211,3)
AAPC (IC 95%)	-5,6 (-9,2 a -1,7)	4,0 (-8,8 a 1,1)	-1,9 (-10,8 a 7,8)	7,9 (2,3 a 13,9)	-9,6 (-21,0 a 3,4)	-10,9 (-20,1 a -0,6)
P valor	0,015	0,095	0,600	0,016	0,105	T1 0,978 T2 0,238 TG 0,048
Tendência	Redução	Estacionária	Estacionária	Crescente	Estacionária	Redução (TG)

Gráfico



Fonte: SINAN (DATASUS/MS). APC: Annual Percent Change, AAPC: Average Annual Percent Change, T1: Tendência 1, T2: Tendência 2, TG: Tendência geral.

Tabela 2- Estatística de Moran das taxas de incidência de tuberculose geral e pulmonar bacilífera após a suavização pelo modelo bayesiano empírico local, Alagoas, 2010-2015.

Ano	Taxa de incidência de tuberculose/ 100 mil habitantes		Taxa de incidência de tuberculose pulmonar bacilífera/100 mil habitantes	
	I Moran	p valor	I Moran	p valor
2010	0,655	0,01	0,640	0,01
2011	0,678	0,02	0,639	0,01
2012	0,554	0,01	0,593	0,01
2013	0,552	0,01	0,488	0,01
2014	0,579	0,01	0,538	0,01
2015	0,660	0,01	0,609	0,01
2010-2015	0,724	0,01	0,710	0,01

Figura 1- Evolução espaço-temporal da taxa de incidência de tuberculose bruta e suavizada pelo modelo Bayesiano Empírico Local. Alagoas, Brasil, 2010-2015.

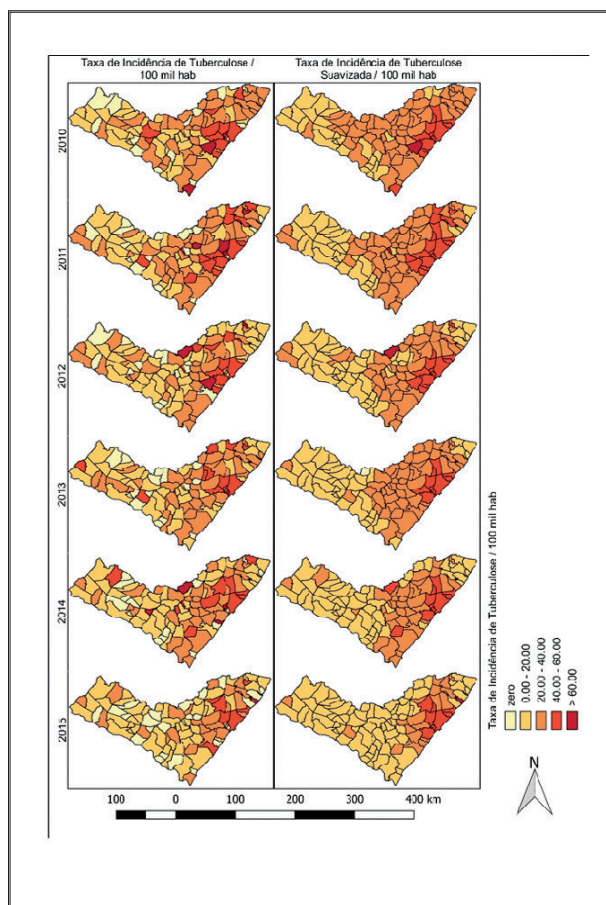


Figura 2- Evolução espaço-temporal da taxa de incidência de tuberculose pulmonar bacilífera bruta e suavizada pelo modelo Bayesiano Empírico Local. Alagoas, Brasil, 2010-2015.

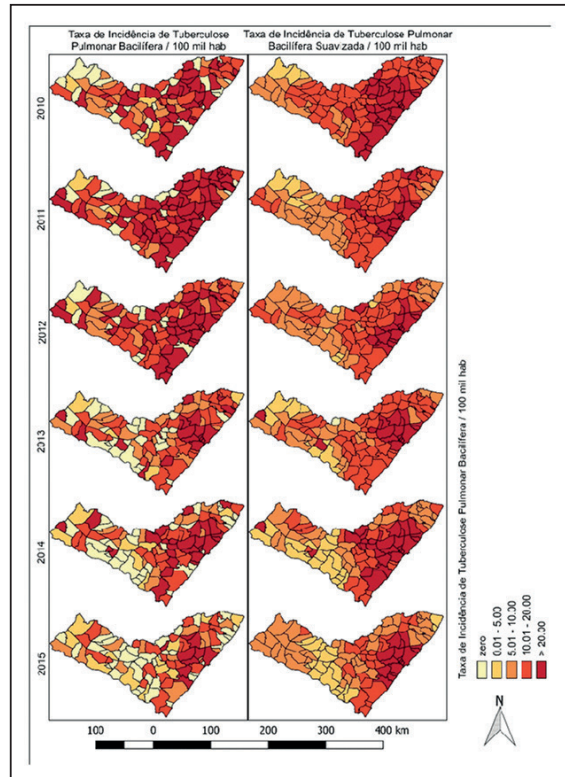
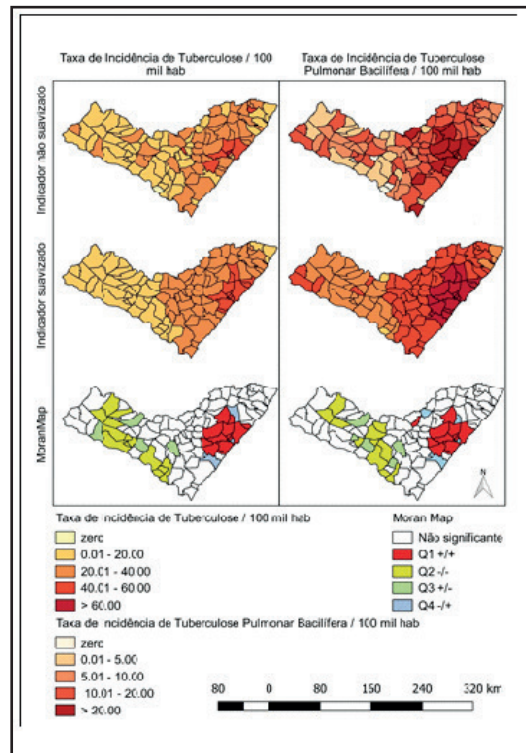


Figura 3- Evolução espaço-temporal da taxa de incidência de tuberculose pulmonar bacilífera bruta e suavizada pelo modelo Bayesiano Empírico Local. Alagoas, Brasil, 2010-2015.



DISCUSSÃO

No período de 2010 a 2015, Alagoas apresentou taxas de incidência ligeiramente menores do que a média do Brasil, que no período foi de 35,56/100 mil habitantes⁴. Essas taxas mais baixas no Nordeste brasileiro não são recentes. Segundo Barbosa *et al.*¹⁶, no período de 2005-2010, todos os estados da região apresentaram taxas abaixo da média nacional. No cenário geral, o Nordeste possui a terceira maior taxa de incidência da doença no Brasil, sendo superado pelas regiões Norte e Sudeste².

O cenário real da tuberculose em Alagoas pode ser ainda mais grave do que o observado. Ao se utilizar da modelagem bayesiana em busca de taxas mais estáveis e que se apresentassem mais coerentes com a realidade, sugere-se que o cenário esperado é pior do que o observado no estado, uma vez que a aplicação do modelo bayesiano mostrou que todos os municípios deveriam ter casos notificados no período.

As taxas de incidência mais baixas e os resultados da modelagem bayesiana obtidos neste trabalho sugerem problemas operacionais na detecção de casos e subdiagnóstico. A fragilidade dos programas de controle de tuberculose, sobretudo em âmbito municipal, a falta de serviços para o diagnóstico oportuno próximo do domicílio do doente, o correto acompanhamento do caso, a baixa capacidade de detecção dos casos, além da falta de investimentos em planos e políticas são elementos que comprometem o controle da doença e mantém a cadeia de transmissão ativa na comunidade¹⁷.

A distribuição espacial reforça esse cenário desfavorável. Observou-se uma concentração da tuberculose na mesorregião do leste alagoano, mais especificamente na Região Metropolitana de Maceió, onde a cobertura e o acesso aos serviços de saúde são mais evidentes. Adicionalmente, as taxas vão reduzindo no sentido do sertão do estado. Nessas regiões mais distantes, onde o acesso aos serviços de saúde é precário e a população está em elevado grau de vulnerabilidade, o subdiagnóstico parece ser um fenômeno persistente. Vale salientar que grandes centros urbanos são em grande parte caracterizados pelo crescimento desenfreado e sem planejamento, favorecendo situações insalubres de moradia¹⁴. Outro ponto a se

destacar é a aglomeração de pessoas, transporte público e espaços compartilhados de trabalho que contribuem para o aumento dos riscos de transmissão da doença^{14,15}.

Nesse sentido, cabe refletir sobre o acesso aos serviços de saúde. Thiede *et al.*¹⁸, propõem que o acesso representa o “grau de ajuste” entre os serviços de saúde e a comunidade, sendo representado por três dimensões: disponibilidade, acessibilidade e aceitabilidade. A disponibilidade refere-se a todos os fatores de um determinado serviço ao alcance do usuário. A acessibilidade sinaliza os custos diretos e indiretos dos cuidados no tocante à capacidade de pagamento do usuário; e a aceitabilidade do serviço que abrange o subjetivo, o social e o cultural, tais como o grau que um determinado serviço é culturalmente seguro¹⁹. Por isso, a informação é imprescindível para que um potencial acesso se transforme em uso de serviços.

Ao analisar os indicadores epidemiológicos verificou-se uma redução estatisticamente significativa de 5,6% na taxa de incidência de TB geral no período de 2010 a 2015. Esse achado, embora seja corroborado pela redução da incidência no Brasil^{4,6} pode não representar a realidade sanitária do estado. A redução superior a 18% da incidência entre 2014 e 2015 sugere problemas operacionais, uma vez que, em doenças crônicas, como a tuberculose, a redução da carga ocorre lentamente.

Um argumento capaz de corroborar com a hipótese de que a queda da incidência é operacional refere-se à relação da doença com a pobreza, apresentado por diversos autores como um dos mais importantes determinantes sociais do adoecimento²⁰. É questionável que Alagoas, possuindo o mais baixo IDH do Brasil, apresente uma incidência menor do que a do Nordeste e a do Brasil⁴ e obtenha uma redução tão importante em pouco tempo na sua magnitude.

Uma das possibilidades para essa acentuada redução diz respeito à mudança de gestão do poder executivo estadual ocorrido no período 2014-2015 que alterou a estrutura e a dinâmica das políticas de controle, comprometendo o diagnóstico e tratamento adequados e oportunos. Nesse sentido, a continuidade das ações de controle, por meio de políticas públicas perenes,

é fundamental para a redução real e sustentável da carga da tuberculose²¹.

Além da incidência da tuberculose geral, é necessário refletir sobre apresentação pulmonar bacilífera. Além de ser a mais frequente, é também a mais relevante para a saúde pública, pois essa compreende a parcela dos doentes capazes de transmitir o *M. tuberculosis*. Estudos apontam que uma pessoa infectada que permanece não tratada pode levar infectar entre dez a quinze pessoas a cada ano, espalhando a infecção na comunidade^{22,23}. Além disso, o diagnóstico e o tratamento inadequados podem resultar em mais complicações para os doentes, multidroga resistência e aumento do risco de mortalidade³.

Ao analisar a série temporal dos indicadores de morbidade (incidência geral e pulmonar bacilífera) verifica-se uma aparente redução dos dois indicadores, entretanto somente a diminuição da incidência geral apresentou-se estatisticamente significativa. Desse modo, o comportamento estacionário da incidência da TB bacilífera sugere a manutenção da cadeia de transmissão e possíveis falhas dos programas de controle da doença no estado de Alagoas. Ademais, o padrão espacial heterogêneo dos dois indicadores já foi evidenciado em outras regiões do país^{16,24}.

Outra variável que contribui negativamente para o controle da TB diz respeito à proporção de abandono do tratamento. No período de 2010 a 2015, registrou-se diminuição de 10,9% nessa taxa, sendo uma tendência significativa de redução ($p=0,04$). O decréscimo do abandono do tratamento no estado de Alagoas acompanha o observado no Brasil como um todo, conforme levantamento nacional realizado pelo Ministério da Saúde no ano 2015⁴.

Embora tenha sido observado um avanço importante na redução do abandono, há de se ressaltar que ele se mantém elevado, acima do limite superior aceitável de 5%, conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde⁸. Dentre as principais razões associadas à interrupção do tratamento, destacam-se fatores intrínsecos ao usuário (uso de álcool e outras drogas, falsa impressão de cura e efeitos adversos) e fatores extrínsecos (modalidade de tratamento aplicado e operacionalização dos serviços de saúde)²⁵. Salienta-se ainda que os casos de retratamento de tuberculose apresentam um risco substancialmente maior de selecionar

cepas geneticamente resistentes aos fármacos, ocasionando em casos multirresistentes (MDR) e até extensivamente resistentes (XDR)^{3,4}.

A mortalidade analisada não apresentou tendência de mudança significativa, no período de 2010 a 2015. Para o ano de 2013, por exemplo, Alagoas apresentou uma taxa de mortalidade de 3,3 óbitos/100 mil habitantes, enquanto em nível nacional a mortalidade foi de 2,3 óbitos/100 mil habitantes. Tal diferença pode estar associada às desigualdades sociais. Segundo estudos nacionais^{20,26} e internacionais^{27,28}, o risco de morrer por tuberculose aumenta consideravelmente em contextos onde a desigualdade de renda acarreta piora nas condições de vida e precarização dos serviços de educação e saúde disponíveis à população. Outro fator que pode estar relacionado é a dificuldade dos serviços de saúde em se organizarem para incorporar a responsabilidade nas ações de diagnóstico, tratamento e prevenção de doenças²⁹.

Um quinto indicador merece uma análise atenta. Trata-se da proporção de co-infecção HIV/TB. Neste estudo, esse indicador apresentou um aumento de 7,9% no período de 2010 a 2015. Dados da OMS indicam a TB como a principal causa de óbito em indivíduos vivendo com HIV⁴. No mundo, em 2014, dos seis milhões de casos novos de tuberculose, 1,2 milhões ocorreram entre pessoas infectadas pelo vírus¹. Supõe-se, entretanto, que o indicador pode receber influência do número de indivíduos que de fato foram testados após o diagnóstico da tuberculose, sendo uma limitação importante do estudo.

O último indicador analisado foi a proporção de cura, que apresentou um padrão estacionário. A baixa taxa de cura e a queda abrupta desse indicador no ano de 2015 reforçam a hipótese de falhas no programa de controle da tuberculose. Resultados semelhantes são apresentados por Prado Junior *et al.*³⁰ no município do Rio de Janeiro com percentual de cura de 70,42%. Por outro lado, no Maranhão, a taxa encontrada por Silva *et al.*³¹ foi 90,9%. Já no Ceará, Pinto *et al.*³² mostraram percentual de cura de apenas 47,2%. Nesse sentido, os problemas operacionais citados anteriormente neste texto justificam a baixa cura.

Esse estudo apresenta limitações por utilizar base de dados secundários, sujeitos às falhas do sistema de vigilância e à subnotificação de

casos.

Porém, os modelos utilizados no estudo foram robustos para compreender o cenário espacial e temporal da tuberculose em Alagoas,

possibilitando compreender a dinâmica de transmissão no estado, identificar as áreas prioritárias para intervenção e subsidiar a tomada de decisão.

CONCLUSÃO

Conclui-se que a tuberculose ainda apresenta elevada magnitude no estado de Alagoas, embora tenha havido redução significativa da incidência geral. Avanços foram observados na redução de abandono, com a redução ao longo da série temporal. A baixa proporção de cura, a elevação da proporção de co-infecção HIV/TB e os padrões estacionários da incidência da forma bacilífera e da taxa de mortalidade demonstram fragilidades no controle da doença no estado de Alagoas e, além de favorecer para o não cumprimento das metas de eliminação da doença, podem contribuir para o surgimento de casos graves.

Ademais, a distribuição heterogênea observada reforça o caráter de negligenciamento da doença no interior do estado. Sugere-se que essa distribuição pode estar relacionada tanto com o acesso aos serviços de saúde quanto com a influência dos determinantes sociais na

ocorrência da doença.

A fragilidade das unidades de saúde no interior do estado em captar casos pode justificar o cenário encontrado nessa região. Paralelamente, a redução significativa dos municípios silenciosos quanto à notificação de casos de TB após a suavização das taxas de incidência sugere a existência de subnotificação da doença nessas áreas. Dessa forma, o modelo utilizado neste estudo sugere que o cenário real pode ser ainda mais grave do que o observado.

Os indicadores operacionais refletem a qualidade dos serviços prestados aos pacientes com tuberculose e apoiam os processos decisórios na elaboração e implantação de políticas públicas voltadas ao controle da enfermidade. No caso de Alagoas, a conjuntura epidemiológica desfavorável demonstra a necessidade urgente de novas estratégias contínuas de enfrentamento à tuberculose.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Suíça: WHO, 2016.
2. Brasil. Portal da Saúde. Ministério da Saúde. Tuberculose. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: <<http://portalm.saude.gov.br/sau-de-a-z/tuberculose>>. [2018 Jan 15]. [Internet].
3. Dheda K, Gumbo T, Maartens G, Dooley KE, McNerney R, Murray M, et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. *Lancet Respir Med* 2017; 5:291-360.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Indicadores prioritários para o monitoramento do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil. *Boletim Epidemiológico*, 2017, 48(8):1-11.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Panorama da tuberculose no Brasil: a mortalidade em números [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
7. Medronho RA. *Epidemiologia*. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2009.
8. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico 2010. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br>>. [2017 Jun 06]. [Internet].
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
10. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med*. 2000 Feb;19(3):335-51.

11. Carvalho AXY, Silva GDM, Júnior GRA, Albuquerque PHM. Taxas bayesianas para o mapeamento de homicídios nos municípios brasileiros. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 28(7):1249-1262, jul, 2012.
12. Nunes FG. Abordagem bayesiana na epidemiologia espacial de notificações de casos de dengue no Estado de Goiás. In: XVI Simpósio Brasileiro de Sensoriamento Remoto (SBSR). [Anais]. Foz do Iguaçu. 2013; 8554-8560.
13. Carvalho AXY, Silva GDM, Júnior GRA, Albuquerque PHM. Mapeamento de Taxas Bayesianas, com aplicação ao mapeamento de homicídios. Rio de Janeiro: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada, 2011.
14. Magalhães MAFM. A tuberculose no espaço urbano: Um estudo ecológico utilizando análise espacial no município do Rio de Janeiro nos anos de 2005 a 2008. [Tese]. Rio de Janeiro Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2014.111p.
15. Pereira AGL, Medronho RA, Escosteguy CC, Valencia LIO, Magalhães MAFM. Distribuição espacial e contexto socioeconômico da tuberculose, Rio de Janeiro, Brasil. *Rev. Saúde Pública*. 2015; 49: 48.
16. Barbosa IR, Pereira LMS, Medeiros PFM, Valentim RS, Brito JM, Costa ICC. Análise da distribuição espacial da tuberculose na região Nordeste do Brasil, 2005-2010. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, v. 22, n. 4, p. 687-695, dez, 2013.
17. Oliveira, LGD. Avaliação do Programa de Controle da Tuberculose no município de Niterói-RJ: A integração entre a unidade de saúde e a unidade de saúde da família [dissertação]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fiocruz; 2007.
18. Thiede M, McIntyre D. Information, communication and equitable access to health care: a conceptual note. *Cad Saude Publica* 2008; 24(5):1168-1173.
19. Assis MMA, Jesus WLA. Acesso aos serviços de saúde: abordagens, conceitos, políticas e modelo de análise. *Ciência & Saúde Coletiva*, 17(11):2865-2875, 2012.
20. San Pedro A, Oliveira RM. Tuberculose e indicadores socioeconômicos: revisão sistemática da literatura. *Rev Panam Salud Publica*. 2013 abr;33(4):294-301.
21. Reis ACSM, Borges DPL, D'Ávila VGFC, Barbosa MS, Ternes YMF, Santiago SB, Santos RS. O cenário de políticas públicas do Brasil diante do quadro das doenças negligenciadas. *Saúde & Ciência em Ação – Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde*. v.3, n. 01: Agosto-Dezembro 2016 ISSN: 2447 9330.
22. World Health Organization. Tuberculosis fact sheet. 2017 <http://www.who.int>. [2018 jan 15]. [Internet].
23. Odusanya OO, Babafemi JO. Patterns of delays amongst pulmonary tuberculosis patients in Lagos, Nigeria. *BMC Public Health* 2004; 4:18.
24. Montechi LN, Coêlho DMM, Oliveira CAR, Campelo V. Distribuição espacial da tuberculose em Teresina, Piauí, de 2005 a 2007. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, v. 22, n. 3, p. 475-482, set. 2013.
25. Couto DS, Carvalho RN, Azevedo EB, Moraes MN, Pinheiro PGOD, Faustino EB. Fatores determinantes para o abandono do tratamento da tuberculose: representações dos usuários de um hospital público. *Saúde Debate*. 2014 jul-set;38(102):572-81.
26. Orofino RL, Brasil PEA, Trajman A, Schmaltz CAS, Dalcolmo M, Rolla VC. Preditores dos desfechos do tratamento da tuberculose. *J Bras Pneumol*. 2012 jan-fev;38(1):88-97.
27. Raviglione M, Marais B, Floyd K, Lonnroth K, Getahun H, Migliori GB, et al. Scaling up interventions to achieve global tuberculosis control: progress and new developments. *The Lancet*. 2012 May; 379(9829):1902-13.
28. Baral SC, Aryal Y, Bhattraï R, King R, Newell JN. The importance of providing counselling and financial support to patients receiving treatment for multi-drug resistant TB: mixed method qualitative and pilot intervention studies. *BMC Public Health*. 2014 jan;14:46.
29. Campos AZ, Theme-Filha MM. Hospitalization for primary care-sensitive conditions in Campo Grande, Mato Grosso do Sul State, Brazil, 2000-2009. *Cad Saude Publica* 2012; 28(5):845-855.
30. Prado Junior JC, Virgilio TC, Medronho RA. Comparação da proporção de cura por tuberculose segundo cobertura e tempo de implantação de Saúde da Família e fatores socioeconômicos e demográficos no município do Rio de Janeiro, Brasil, em 2012. *Ciênc. Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 21, n. 5, p. 1491-1498, mai. 2016.
31. Silva PF, Moura GS, Caldas AJM. Fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose pulmonar no Maranhão, Brasil, no período de 2001 a 2010. *Cad. Saúde Pública* 2014; 30(8):1745-1754.
32. Pinto ML, Silva TC, Gomes LCF, Bertolozzi MR, Villavicencio LMM, Azevedo KMFA, et al. Ocorrência de casos de tuberculose em Crato, Ceará, no período de 2002 a 2011: uma análise espacial de padrões pontuais. *Rev. bras. epidemiol.* 2015; 18(2):313- 325.