

## **AVALIAÇÃO DO ATRASO DO DIAGNÓSTICO E DA DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DA TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE NO DESFECHO DO PACIENTE EM UM ESTADO BRASILEIRO COM ALTA INCIDÊNCIA DA DOENÇA ENTRE 2015 A 2019**

Sara Suelen de Carvalho Oliveira (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Lincoln Luís Silva (Coorientador), Luciano de Andrade, Rosilene Fressatti Cardoso (Orientador), e-mail: rfcardoso@uem.br

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências Biológicas e da Saúde/Maringá, PR.

### **Medicina II - Doenças infecciosas e parasitárias.**

**Palavras-chave:** *Mycobacterium tuberculosis*, epidemiologia, análise espacial.

#### **Resumo:**

A ocorrência de tuberculose multirresistente (TB-MDR) implica em obstáculos para o controle da tuberculose (TB) no Brasil devido à complexidade do tratamento do paciente. Assim, é imprescindível para o sucesso do tratamento da TB que os pacientes sejam diagnosticados no tempo adequado, e identificar os locais onde ocorre o atraso para que medidas sejam adotadas. Neste trabalho, verificamos a relação do tempo e espaço do diagnóstico de pacientes com TB sobre o desfecho clínico desse paciente utilizando análise de sobrevivência espacial. Com o estudo, encontramos um risco 3% de o paciente evoluir negativamente no que se refere a cura pelo tratamento devido ao atraso do diagnóstico em determinadas regiões do estado do Rio de Janeiro.

#### **Introdução**

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada pela principalmente pelo *Mycobacterium tuberculosis*, que faz parte do Complexo *Mycobacterium tuberculosis*, e destaca-se por ser uma das dez principais doenças que acomete indivíduos mundialmente e a principal causa de morte por um único agente infeccioso até 2019 (WHO, 2020). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (WHO), aproximadamente 465 mil pessoas desenvolveram TB resistente à rifampicina, das quais 78% eram tuberculose multirresistente (TB-MDR), quando a bactéria é resistente à rifampicina e isoniazida (WHO, 2020). Assim, esses dados mostram que a TB-MDR continua sendo uma ameaça à saúde pública e um obstáculo para o cumprimento do Objetivo de Desenvolvimento Sustentável de acabar com a epidemia de TB até 2030 (SAHU; DITIUI; ZUMLA, 2019).

Portanto, como o Brasil é um dos países onde a TB é endêmica, e a TB-MDR impõe uma barreira para combater a doença no país devido à complexidade do tratamento, é importante verificar a implicação do tempo do diagnóstico em relação ao desfecho do tratamento do paciente do ponto de vista temporal e espacial para indicar aos gestores de saúde onde os recursos devem ser direcionados para o combate da TB.

Assim, diante do exposto, o principal objetivo do presente estudo foi identificar as regiões com atraso para o diagnóstico da TB-MDR e analisar o impacto que a demora de um diagnóstico correto provoca no desfecho do tratamento e epidemiologia da doença entre 2015 a 2019 no estado Rio de Janeiro, um estado brasileiro com alta incidência de TB-MDR.

## **Materiais e Métodos**

### *Desenho do estudo*

Trata-se de um estudo ecológico com dados secundários sobre o atraso no diagnóstico da Tuberculose Multirresistente entre 2015 a 2019 no Estado do Rio de Janeiro - Brasil utilizando análise de sobrevivência espacial.

### *Coleta de dados*

Os dados de pacientes diagnosticados com TB-MDR foram coletados no Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB). Foram coletadas informações individuais contendo variáveis sociodemográficas e clínicas. Foram incluídos todos os casos novos de TB-MDR pulmonar no Estado do Rio de Janeiro diagnosticados entre 2015 a 2019.

### *Análise de sobrevivência*

A variável tempo utilizada foi a contagem de dias entre a primeira consulta do paciente até ele receber o diagnóstico, e a variável de interesse é o desfecho clínico do paciente, no caso, desfecho favorável quando o paciente evolui para cura ou tratamento completo. Além disso, foi adicionada a variável atraso de diagnóstico configurado em negativo com diagnóstico em até 30 dias, e positivo quando maior do que 30 dias (DI GENNARO; GUALANO; TIMELLI; VITTOZZI *et al.*, 2021). Posteriormente foi realizada uma análise de regressão logística tendo as variáveis independentes idade, sexo, raça, HIV, escolaridade, e atraso no diagnóstico sendo avaliadas para verificar suas relações com a variável dependente desfecho favorável.

### *Análise espacial*

O componente espacial foi avaliado por meio da autocorrelação espacial utilizando Moran's I para verificar se a incidência de TB-MDR, a taxa do atraso no diagnóstico, e a taxa de desfecho negativo, quando o paciente evolui para abandono do tratamento, falha ou óbito, apresentavam dependência espacial (SMILEY; DIEZ ROUX; BRINES; BROWN *et al.*, 2010). Para finalizar, foi realizado uma regressão espacial global do tipo spatiallag utilizando a taxa de desfecho negativo como variável dependente e taxa de atraso do diagnóstico como variável independente para verificar sua influência no desfecho levando em consideração a espacialidade (SMILEY; DIEZ ROUX; BRINES; BROWN *et al.*, 2010).

### *Análise de sobrevivência espacial*

Após avaliar os parâmetros temporais e espaciais de forma independente, foi aplicado uma análise de Inferência Bayesiana com dados de sobrevivência referenciados espacialmente no qual integra modelos paramétricos para a função

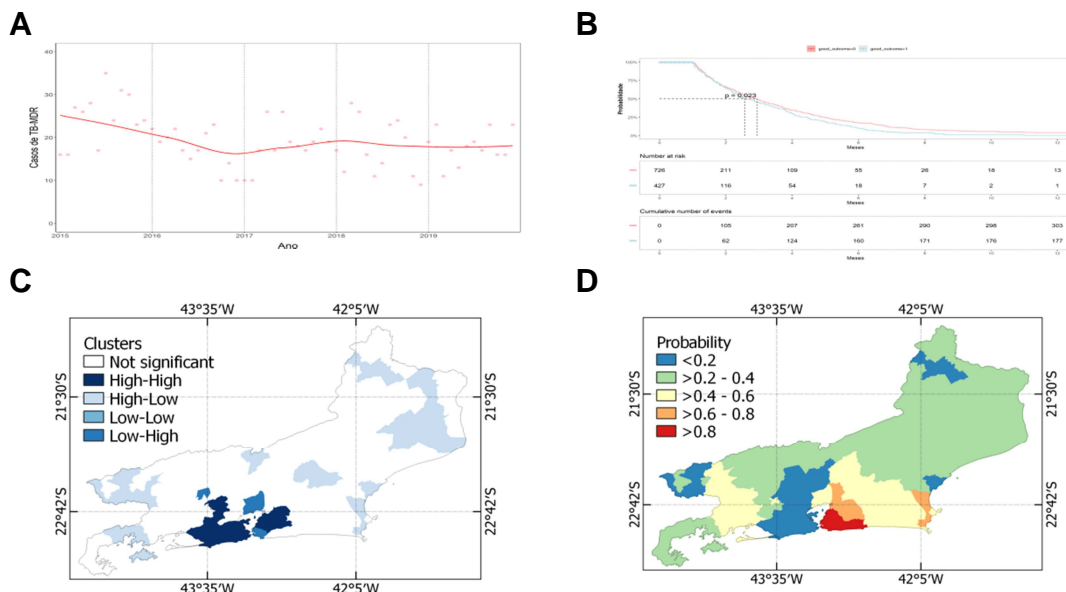
razão de risco e correlacionam com a dependência espacial para avaliar os dois componentes de forma simultânea (TAYLOR; ROWLINGSON, 2017). As análises foram conduzidas utilizando o software R com os pacotes spatsurv, rgeoda, survival, e survminer, e considerado estatisticamente significativo quando  $p < 0,05$ . Os resultados foram apresentados em mapas utilizando software QGIS 3.16.

### *Ética*

Este trabalho seguiu a norma 466/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

### **Resultados e Discussão**

Entre 2015 a 2019 foram diagnosticados 1.153 novos casos de TB-MDR pulmonar em indivíduos no Estado do Rio de Janeiro. Com base nas variáveis sociodemográficas, foi possível caracterizar a população do estudo como majoritariamente homens, entre 26-45 anos, não brancos, e com até 7 anos de estudos. Além disso, a maioria dos pacientes com HIV negativo, sem atraso no diagnóstico, com desfecho favorável no tratamento, realizou a terapia padrão, e evoluíram para a cura ou tratamento completo. O painel A da Figura 1 mostra a quantidade de casos diagnosticados no período. No painel B quando o desfecho é estratificado para verificar sua relação com o atraso e o tempo do diagnóstico, verifica-se que há uma diferença estatística  $p < 0,05$  entre os desfechos. Com o tempo, observa-se que o desfecho favorável apresenta uma curva mais baixa que o desfecho negativo, indicando que quanto mais demora em realizar o diagnóstico, menor a probabilidade de o paciente evoluir para cura ou tratamento completo. Na regressão logística, ao remover o componente temporal para avaliar a influência das variáveis sociodemográficas e clínicas em relação ao desfecho favorável para a cura do paciente verifica-se que apenas a faixa etária entre 19-25 anos se torna significativa. Esse achado mostra que essa população tem 16% menos chance de obter um desfecho favorável (OR 0,84; IC95% 0,73-0,97,  $p = 0,01$ ). Além disso, a ausência de significância estatística da variável de atraso, nesse caso sendo avaliada se houve ou não atraso no diagnóstico, reforça a importância do tempo no desfecho do tratamento do paciente. O Moran's I para verificar a distribuição espacial da incidência dos casos de TB-MDR (Moran's I = 0,23;  $p < 0,01$ ), taxa de desfecho desfavorável (Moran's I = 0,14;  $p < 0,01$ ), e taxa de atraso no diagnóstico (Moran's I = 0,25;  $P < 0,01$ ), apresentaram dependência espacial. No painel C é possível verificar clusters do tipo High-High indicando que municípios com altas taxas de desfecho desfavorável no tratamento e altas taxas de atraso no diagnóstico, também estão circundados por municípios de mesma característica. Com isso, é possível observar que clusters High-High estão mais localizados na região metropolitana do Rio de Janeiro. Na regressão espacial, a taxa do atraso do diagnóstico de TB-MDR em relação a taxa de desfecho desfavorável no tratamento apresenta estimador de 0,32 com  $p = 0,01$ , ou seja, na medida que as taxas do atraso aumentam, a taxa de desfecho negativo aumenta também. Por fim, ao analisar os componentes temporal e espacial simultaneamente, o painel D mostra regiões com altas probabilidades de um indivíduo ser diagnosticado para TB em um tempo maior que 30 dias e ter um desfecho desfavorável do tratamento na região oeste metropolitana (RR 1,03, IC95% 1,02-1,05), corroborando com o Moran.



**Figura 1** – Evolução temporal da distribuição de casos novos de tuberculose multirresistente (TB-MDR) pulmonar no Estado do Rio de Janeiro entre 2015 a 2019.

## Conclusões

Uma vez que o desfecho clínico do tratamento do paciente com TB-MDR depende da realização do diagnóstico no tempo preconizado de até 30 dias, e que a espacialidade é um fator importante para que a realização do diagnóstico seja feita dentro desse tempo, verificamos que um tempo acima do estabelecido somado ao componente espacial geram um risco para o paciente ter um desfecho desfavorável.

## Agradecimentos

Apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

## Referências

- DI GENNARO, F.; GUALANO, G.; TIMELLI, L.; VITTOZZI, P. *et al.* Increase in Tuberculosis Diagnostic Delay during First Wave of the COVID-19 Pandemic: Data from an Italian Infectious Disease Referral Hospital. **Antibiotics (Basel)**, 10, n. 3, Mar 8 2021.
- SAHU, S.; DITIU, L.; ZUMLA, A. After the UNGA High-Level Meeting on Tuberculosis-what next and how? **Lancet Glob Health**, 7, n. 5, p. e558-e560, May 2019.
- SMILEY, M. J.; DIEZ ROUX, A. V.; BRINES, S. J.; BROWN, D. G. *et al.* A spatial analysis of health-related resources in three diverse metropolitan areas. **Health Place**, 16, n. 5, p. 885-892, Sep 2010.
- TAYLOR, B. M.; ROWLINGSON, B. S. spatsurv: An R Package for Bayesian Inference with Spatial Survival Models. **Journal of Statistical Software**; Vol 1, Issue 4 (2017), 2017.
- World Health Organization, Global tuberculosis report 2020. **Glob. Tuberc. Rep**, 2020.