

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM**

LEIDIJANY COSTA PAZ

SAZONALIDADE DA TUBERCULOSE NO BRASIL

BRASÍLIA

2022

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

LEIDIJANY COSTA PAZ

SAZONALIDADE DA TUBERCULOSE NO BRASIL

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Enfermagem pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade de Brasília.

Área de Concentração: Cuidado, Gestão e Tecnologias em Saúde e Enfermagem

Linha de Pesquisa: Gestão de Sistemas e de Serviços em Saúde e em Enfermagem

Orientadora: Profa. Dra Maria do Socorro Nantua Evangelista

BRASÍLIA

2022

CP348s Costa Paz, Leidijany
SAZONALIDADE DA TUBERCULOSE NO BRASIL / Leidijany
Costa Paz; orientador Maria do Socorro Nantua Evangelista
. -- Brasília, 2022.
148 p.

Tese (Doutorado - Doutorado em Enfermagem) --
Universidade de Brasília, 2022.

1. Tuberculose. 2. Sazonalidade. 3. Clima. 4. Estudos de
Séries Temporais. I. Nantua Evangelista, Maria do Socorro
, orient. II. Título.

LEIDIJANY COSTA PAZ

SAZONALIDADE DA TUBERCULOSE NO BRASIL

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Enfermagem pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade de Brasília.

Aprovado em: 14/09/2022

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maria do Socorro Nantua Evangelista
Presidente da Banca
Universidade de Brasília – UnB

Prof^o. Dr^o. Jose Ueleres Braga
Membro Externo
Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz e Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Profa. Dra. Aline Aparecida Monroe
Membro externo
Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo

Profa. Dra. Dirce Bellezi Guilhem
Membro Interno
Universidade de Brasília – UnB

Profa. Dra. Maria Cristina Soares Rodrigues
Membro suplente
Universidade de Brasília – UnB

A todos os professores da minha vida, por me ensinarem a importância transformadora da busca do conhecimento.

AGRADECIMENTOS

À minha família, pelo apoio incondicional, sem vocês esse sonho não se concretizaria.

Às minhas adoráveis amigas, pelos momentos cúmplices e fraternos, que tanto me ajudaram nessa caminhada.

Aos servidores do Centro Especializado em Doenças Infecciosas – SES/DF, em especial a equipe de enfermagem, pelo suporte nos momentos que precisei me ausentar e pelo encorajamento diário.

À minha turma de pós-graduação do PPGENF-UnB e da Medicina Tropical, pelo profissionalismo, empenho e companheirismo.

À Cintia Tanure, pela sua importante contribuição na preparação da apresentação desse trabalho.

Ao Prof. Dr^o Antônio Felipe (*in memoriam*), Prof. Dr^o Herbert Kimura e o Prof. Dr^o. Jose Ueleres pelas importantes contribuições nesse projeto.

Aos doutorandos Silvano Barbosa e Cayan Portela pelas contribuições na trajetória de aprendizado sobre séries temporais e implementação desse estudo.

Aos docentes do Programa de Pós-graduação em Enfermagem da UnB, pela excelência acadêmica e engajamento da equipe, o trabalho de vocês é instigante e nos fortalece na árdua travessia acadêmica.

À minha orientadora, Prof. Dr^a Maria Socorro, um agradecimento muito especial. Sua sabedoria, inteligência, firmeza e empenho foram fundamentais. Você nos estimula a ver além, a olhar diferente, a questionar, a procurar parcerias em diferentes áreas do conhecimento, sempre apoiando e direcionando, muito obrigada!

“Descobrir consiste em olhar para o que todo mundo
está vendo e pensar uma coisa diferente”

- Roger von Oech

PAZ, L. C. Sazonalidade da Tuberculose no Brasil. 2022. 148p. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-graduação em Enfermagem, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2022.

RESUMO:

Existe uma limitação na literatura acerca da sazonalidade (SA) da tuberculose (TB) no hemisfério sul, o que torna necessário o preenchimento dessa lacuna de conhecimento para a região. Investigar a SA da TB pode indicar fatores de risco específicos para os períodos de pico de incidência da doença, com vistas a orientar gestores públicos na criação de estratégias que ampliem o controle dessa enfermidade na comunidade. O estudo objetiva analisar se existe sazonalidade na incidência de TB no Brasil, no Distrito Federal (DF) e nas capitais brasileiras. Realizou-se um estudo ecológico, de série temporal, de 2001 a 2019, com casos de tuberculose; também, uma análise exploratória da sazonalidade da TB no DF, a seguir, investigaram-se as capitais e o DF categorizados em cinco grupos com base em indicadores sociais, carga da TB e classificação climática de Koppen e, por fim, analisou-se a SA segundo as covariáveis sexo, faixa etária, forma clínica e o status sorológico para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) para o país. Na análise da sazonalidade utilizou-se os testes de Friedman (0,1%) e KruskalWallis (1%) para SA estável. A SA em movimento, o teste de Friedman (5%) e a SA identificável, construída com base na combinação dos três testes. Para cada grupo de estudo foi calculada a amplitude sazonal. No DF, observou-se pico de TB em agosto, e, diminuição na detecção em novembro e dezembro com amplitude sazonal média anual de 30,0%. Foi identificada SA da TB no DF, assumindo a estabilidade, porém não identificada sazonalidade móvel, quando da combinação dos três testes. Em todos os grupos de capitais brasileiras, identificou-se a presença da sazonalidade da TB ao nível de significância de 1% (teste de estabilidade assumida e Kruskal-Wallis, $p < 0,01$); no teste combinado de sazonalidade, os grupos A, D e E de capitais mostraram presença de sazonalidade; e, provavelmente presentes, os grupos B e C. No Brasil, a SA foi identificável, com picos de TB em março e agosto, e, queda entre novembro a fevereiro, além do mês de junho, com amplitude sazonal média de 32,3%. Considerando os subgrupos populacionais no Brasil, identificou-se que os padrões sazonais anuais não variaram por sexo, forma clínica da doença e status sorológicos para o HIV. Detectaram-se um padrão de sazonalidade diferente entre os menores de 12 anos, bem como, uma maior amplitude sazonal média. Os achados mostraram que é um desafio levantar os fatores sazonais subjacentes à sazonalidade da TB nas regiões tropicais do Hemisfério Sul, e que o clima pode não ser o fator subjacente mais relevante encontrado na sazonalidade da TB, mas, sim a oferta e/ou procura por serviços de saúde.

PALAVRAS-CHAVE: Tuberculose; Sazonalidade; Clima; Estudos de Séries Temporais.

PAZ, L. C. Tuberculosis Seasonality in Brazil. 2022. 148p. Thesis (Doctorate) - Postgraduate Program in Nursing, Faculty of Health Sciences, University of Brasília, Brasília, 2022.

ABSTRACT:

There is limited literature on the seasonality (SA) of tuberculosis (TB) in the Southern Hemisphere, which makes it necessary to fill this gap in knowledge for the region. Investigating the SA of TB may indicate specific risk factors for periods of peak incidence of the disease, to guide public managers in the creation of strategies to increase the control of this disease in the community. The objective of this study was to analyze whether there is seasonality in the incidence of TB in Brazil, in the Federal District (DF), and in the Brazilian capitals. We conducted an ecological time-series study from 2001 to 2019 with cases of tuberculosis; also, an exploratory analysis of the seasonality of TB in the Federal District (DF), then we investigated the capitals and the DF categorized into five groups based on social indicators, burden of TB and Koppen's climate classification and, finally, we analyzed the SA according to the covariates gender, age group, clinical form and serological status for human immunodeficiency virus (HIV) for the country. The Friedman (0.1%) and Kruskal Wallis (1%) tests for stable SA were used in the seasonality analysis. Moving SA, Friedman's test (5%) and identifiable SA, constructed based on a combination of the three tests. For each study group, the seasonal range was calculated. In the DF, a peak of TB was observed in August, and decrease in detection in November and December with a mean annual seasonal amplitude of 30.0%. TB SA was identified in the DF, assuming stability, but no mobile seasonality was identified when combining the three tests. In all groups of Brazilian capitals, the presence of TB seasonality was identified at the 1% significance level (assumed stability and Kruskal-Wallis's test, $p < 0.01$); in the combined seasonality test, groups A, D, and E of capitals showed presence of seasonality; and probably present, groups B and C. In Brazil, SA was identifiable, with TB peaks in March and August, and a drop between November and February, in addition to the month of June, with a mean seasonal amplitude of 32.3%. Considering the population subgroups in Brazil, it was identified that the annual seasonal patterns did not vary by sex, clinical form of the disease, and HIV serologic status. A different seasonality pattern was detected among those under 12 years of age, as well as a greater average seasonal range. The findings showed that it is a challenge to survey the seasonal factors underlying TB seasonality in the tropical regions of the Southern Hemisphere, and that climate may not be the most relevant underlying factor found in TB seasonality, but rather the supply of and/or demand for health services.

Keywords: Tuberculosis; Seasons; Climate; Time Series Studies.

PAZ, L. C. Estacionalidad de la tuberculosis en Brasil. 2022. 148p. Tesis (Doctorado) – Programa de Postgrado en Enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Brasilia, Brasilia, 2022.

RESUMEN

Existe una limitación en la literatura sobre la estacionalidad (ES) de la tuberculosis (TB) en el hemisferio sur, lo que hace necesario llenar este vacío de conocimiento para la región. La investigación de la ES de la TB puede indicar factores de riesgo específicos para los períodos de máxima incidencia de la enfermedad, con el fin de orientar a los gestores públicos en la creación de estrategias para ampliar el control de esta enfermedad en la comunidad. El estudio tiene como objetivo analizar si existe estacionalidad en la incidencia de la TB en Brasil, en el Distrito Federal (DF) y en las capitales brasileñas. Se realizó un estudio ecológico de series temporales de 2001 a 2019 con casos de tuberculosis; además, se realizó un análisis exploratorio de la estacionalidad de la TB en el Distrito Federal (DF), seguido de una investigación de las capitales y el DF categorizado en cinco grupos con base en indicadores sociales, carga de TB y clasificación climática de Koppen y, finalmente, se analizó la ES de acuerdo con las covariables sexo, grupo de edad, forma clínica y estado serológico para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) para el país. En el análisis de la estacionalidad se utilizaron las pruebas de Friedman (0,1%) y KruskalWallis (1%) para las SA estables. La SA móvil, la prueba de Friedman (5%) y la SA identificable, construida a partir de la combinación de las tres pruebas. Para cada grupo de estudio se calculó el rango estacional. En el DF, se observó un pico de TB en agosto, y, la detección disminuyó en noviembre y diciembre con una amplitud estacional media anual del 30,0%. La TB SA se identificó en la DF, asumiendo la estabilidad, pero no se identificó la estacionalidad móvil al combinar las tres pruebas. En todos los grupos de capitales brasileños, se identificó la presencia de estacionalidad de la TB al nivel de significación del 1% (prueba de estabilidad asumida y Kruskal-Wallis, $p < 0,01$); en la prueba de estacionalidad combinada, los grupos A, D y E de capitales mostraron presencia de estacionalidad; y, probablemente presente, los grupos B y C. En el Distrito Federal, se observó un pico de tuberculosis en agosto y una disminución de la detección en noviembre y diciembre, con una amplitud estacional media anual del 30,0%. La TB SA se identificó en la DF, asumiendo la estabilidad, pero no se identificó la estacionalidad móvil al combinar las tres pruebas. En todos los grupos de capitales brasileños, se identificó la presencia de estacionalidad de la TB al nivel de significación del 1% (prueba de estabilidad supuesta y Kruskal-Wallis, $p < 0,01$); en la prueba de estacionalidad combinada, los grupos A, D y E de capitales mostraron presencia de estacionalidad; y, probablemente presente, los grupos B y C. En Brasil, se identificó la AS, con picos de TB en marzo y agosto, y un descenso entre noviembre y febrero, además del mes de junio, con una amplitud estacional media del 32,3%. Considerando los subgrupos de población en Brasil, se identificó que los patrones estacionales anuales no variaban por sexo, forma clínica de la enfermedad y estado serológico del VIH. Se detectó un patrón de estacionalidad diferente entre los menores de 12 años, así como un mayor rango estacional medio. Los resultados mostraron que es un reto estudiar los factores estacionales que subyacen a la estacionalidad de la TB en las regiones tropicales del Sur Global y que el clima puede no ser el factor subyacente más relevante encontrado en la estacionalidad de la TB, sino más bien la oferta y/o la demanda de servicios de salud.

Palabras clave: Tuberculosis; estacionalidad; Climatizado; Estudios de series temporales

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -Classificação climática para o Brasil, de acordo com os critérios KOPPEN (1936) in ALVARES, et al., 2013.....	23
Figura 2 - Combinação de testes de sazonalidade (LADIRAY; QUENNEVILLE, 2001).	61
Figura 3 - Dendograma dos grupos das capitais brasileiras e Distrito Federal segundo indicadores socioeconômicos e incidência de tuberculose. Brasil, 2001 a 2019.	64
Figura 4 - Decomposição aditiva da série temporal mensal dos casos de TB no Distrito Federal, Brasil (2001 a 2019).	688
Figura 5 - Box-plot da distribuição mensal dos casos de tuberculose. Distrito Federal, Brasil, de 2001 a 2019.....	70
Figura 6 - Decomposição multiplicativa da série temporal mensal dos casos de tuberculose nas capitais brasileiras e Distrito Federal. Brasil, de 2001 a 2019.	73
Figura 7 - Série temporal de casos de tuberculose (TB) segundo o mês diagnóstico, os cinco grupos das capitais e o Distrito Federal. Brasil, de 2001 a 2019.....	76
Figura 8- Decomposição aditiva da série temporal mensal dos casos de TB no Brasil, 2001 a 2019.	80
Figura 9 - Box-plot da distribuição mensal dos casos de tuberculose. Brasil, 2001 a 2019. ...	81
Figura 10 - Série temporal dos casos de tuberculose no Brasil, segundo sexo, faixa etária, forma clínica e sorologia para o HIV. Brasil, de 2001 a 2019.....	82

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Unidade de análise por grupo de capitais e Distrito Federal, Brasil, classificação de Koppen e descrição das estações do ano. Brasil, 2001 a 2019.....	65
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Casos de tuberculose segundo variáveis demográficas e clínicas do Distrito Federal, Brasil (2001 a 2019).	67
Tabela 2- Fator sazonal da ocorrência mensal de TB no Distrito Federal, Brasil (2001 a 2019).	69
Tabela 3- Teste para presença de sazonalidade na ocorrência de tuberculose no Distrito Federal, Brasil (2001 – 2019).	71
Tabela 4 - Teste combinado de sazonalidade, mês pico/vale e amplitude sazonal média por cinco grupos de capitais e o Distrito Federal. Brasil (2001 a 2019).	77
Tabela 5a - Casos de tuberculose segundo variáveis demográficas e clínicas. Brasil (2001 a 2019).	79
Tabela 5b - Casos de tuberculose segundo sorologia para HIV. Brasil (2008 a 2019).	79
Tabela 6 - Teste combinado de sazonalidade, mês pico/vale e amplitude sazonal média por sexo, idade, forma clínica e sorologia para o HIV. Brasil (2001 a 2019).	88

LISTA DE ABREVIATURAS

ACF Função de Autocorrelação

AIC Critério de Informação de Akaike

ANOVA Análise de Variância

AR Autorregressivos

ARIMA Autorregressivos Integrados e Médias Móveis

BIC Critério de Informação Bayesiano

DATASUS Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

EUROSTAT European Statistical Office

GRNN Rede Neural de Regressão Generalizada Modelo

HIV Human Immunodeficiency Virus

IBGE Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IDH Índice de Desenvolvimento Humano

MA Médias Móveis

MNT Mycobacterium Não tuberculosis

MTB Mycobacterium tuberculosis

MTBC Membros do Complexo Mycobacterium Tuberculosis

NNAR Modelos de Autoregressão de Rede Neural

OMS Organização Mundial da Saúde

OPCS Classification of Interventions and Procedures

PACF Função de Autocorrelação Parcial

RBD Randon Blocks Design

SARIMA Autorregressivos Integrados e Médias Móveis Sazonais

SEATS Signal Extraction in ARIMA Time Series

SINAN Sistema Nacional de Agravos de Notificação

TB Tuberculose

TRAMO Time Series Regression with ARIMA Noise, Missing Observations and Outliers

USA United States of America

WHO World Health Organization

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	16
1.1 DA INFECÇÃO À DOENÇA TUBERCULOSA	16
1.2 A SAZONALIDADE DA TUBERCULOSE: CONTEXTUALIZAÇÃO E PERSPECTIVAS	14
1.3 ANÁLISE DE SÉRIES TEMPORAIS - APLICAÇÃO NO ESTUDO DA SAZONALIDADE	19
1.4 CLASSIFICAÇÃO DE KOPLER	22
1.5 USOS E RESULTADOS DAS PESQUISAS SOBRE A SAZONALIDADE DA TUBERCULOSE	24
1.5.1 Países africanos	24
1.5.2 Na região das Américas	30
1.5.3 Na região do mediterrâneo oriental	32
1.5.4 Na região europeia	36
1.5.5 Região do sudeste asiático	40
1.5.6 Na região do Pacífico Ocidental	43
2 – JUSTIFICATIVA	55
3- OBJETIVO GERAL	56
3.1 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS	56
4 - MATERIAL E MÉTODOS	57
4.1. TIPO DE ESTUDO	57
4.2. LOCAIS DE ESTUDO	57
4.2.1. O Distrito Federal	57
4.2.2. As capitais brasileiras	58
4.2.3. O Brasil	58
4.3. FONTE DE DADOS	58
4.4. CLASSIFICAÇÃO DE CASO DE TUBERCULOSE E VARIÁVEIS ANALISADAS	59
4.5. CRITÉRIO DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	59
4.6. ASPECTOS ÉTICOS	59
4.7. GERENCIAMENTO DOS DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA	59
4.7.1. Plano de análise do objetivo 1 do estudo	53
4.7.2. Plano de análise do objetivo 2 do estudo	53
4.7.2.1 Desenvolvimento do Estudo	54
4.7.3. Plano de análise do objetivo 3 do estudo:	66
5 - RESULTADOS	67

5.1 – CAPÍTULO 1 – ANÁLISE DA SAZONALIDADE NA OCORRÊNCIA DA TUBERCULOSE NO DISTRITO FEDERAL-BRASIL, NO PERÍODO DE 2001 A 2019.	67
5.2 - CAPÍTULO II - ANÁLISE DA SAZONALIDADE DA TUBERCULOSE NAS CAPITAIS BRASILEIRAS E DISTRITO FEDERAL, BRASIL, NO PERÍODO DE 2001 A 2019.	71
5.3 - CAPÍTULO III - SAZONALIDADE E O DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE NO BRASIL, SEGUNDO SEXO, FAIXA ETÁRIA, FORMA CLÍNICA E SOROLOGIA PARA O HIV, ENTRE 2001 E 2019.	78
6 – DISCUSSÃO	89
6.1 – CAPÍTULO 1 – ANÁLISE DA SAZONALIDADE NA OCORRÊNCIA DA TUBERCULOSE NO DISTRITO FEDERAL-BRASIL, NO PERÍODO DE 2001 A 2019.	89
6.2 - CAPÍTULO II - ANÁLISE DA SAZONALIDADE DA TUBERCULOSE NAS CAPITAIS BRASILEIRAS E DISTRITO FEDERAL, BRASIL, NO PERÍODO DE 2001 A 2019.	92
6.3 - CAPÍTULO III - SAZONALIDADE E O DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE NO BRASIL, SEGUNDO SEXO, FAIXA ETÁRIA, FORMA CLÍNICA E SOROLOGIA PARA O HIV, ENTRE 2001 E 2019.	96
7 - CONSIDERAÇÕES FINAIS	100
8 - REFERÊNCIAS	102
9 - ANEXO 01- Ficha de notificação e investigação de tuberculose.	112
10 - ANEXO 02- DEFINIÇÕES DE CASO – Tuberculose - Guia de Vigilância em Saúde	113
APÊNDICE 01 – Artigo publicado: Análise da sazonalidade da tuberculose nas capitais brasileiras e Distrito Federal, Brasil, no período de 2001 a 2019	114
APÊNDICE 02 – Artigo submetido: Análise da sazonalidade da tuberculose no Distrito Federal, Brasil	131

1 - INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é causada por membros da espécie *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTBC) sendo uma doença crônica que afeta humanos e animais. Alguns são exclusivamente humanos (*M. tuberculosis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium canettii*), outras cepas de MTBC são adaptadas a animais como *M. bovis*, *M. microti*, *M. pinnipedii*, *M. caprae*, *M. orygis*, *M. mungi* e *M. suricattae* (DELOGU; SALI; FADDA, 2013; GALAGAN, 2014). Esse complexo é constituído por bacilos retos ou ligeiramente curvos com dimensões que variam entre 0,2 e 0,6 μ por 1 e 10 μ , são imóveis e não formadores de esporos ou cápsulas (BAÑULS et al., [s.d.]).

O *M. tuberculosis* é um aeróbio obrigatório de crescimento lento e um parasita intracelular facultativo. Suas paredes celulares contêm glicolipídios micolíticos, ricos em ácido de cadeia longa e fosfolipoglicanos (micocidas) que o protegem do ataque lisossomal das células. Suas características ainda incluem dormência, ou seja, podem permanecer viáveis, configurando um reservatório para uma possível reativação da doença anos ou até décadas após a primo-infecção (BAÑULS et al., [s.d.]; GAGNEUX, 2018; VERONESI; FOCACCIA, 2015).

1.1 DA INFECÇÃO À DOENÇA TUBERCULOSA

A tuberculose é uma doença infecciosa, de evolução crônica e se caracteriza patologicamente por inflamação granulomatosa que acomete geralmente o pulmão (~85,0% dos casos), embora possa acometer outros órgãos, a chamada TB extrapulmonar. De transmissão quase exclusivamente aérea, a doença se dissemina por meio de aerossóis produzidos pela tosse e espirro de uma pessoa doente bacilífera (DHEDA; BARRY; MAARTENS, 2016; VERONESI; FOCACCIA, 2015).

A infecção tuberculosa resulta em uma variedade de apresentações clínicas em humanos, segundo os autores. Algumas referências, apontam que a maioria das infecções se manifesta como um estado clinicamente assintomático, cuja imunidade contém a multiplicação bacilar, denominado infecção latente por TB (ILTB). Um subconjunto menor de indivíduos infectados apresenta TB ativa. Portanto, estes dois estágios apresentam espectro com resultados microbiológicos, de respostas imunes e patológicos, que vão variar de acordo com as condições apresentadas pelo hospedeiro (MAHER, 2009; NARASIMHAN et al., 2013). Outra revisão teórica, propõe o acréscimo de mais dois estágios clínicos: a TB incipiente e a subclínica (DRAIN et al., 2018). Caracterizando o estágio incipiente, como uma infecção por bactérias

viáveis de *M. tuberculosis* que provavelmente progredirá para doença ativa na ausência de intervenção adicional, mas, ainda não induziu os sintomas clínicos, anormalidades radiográficas ou evidência microbiológica consistente, como na doença ativa de TB. Enquanto na fase subclínica da TB, se caracteriza como uma doença devido às bactérias viáveis do *M. tuberculosis*, apesar de não mostrar sintomas clínicos relacionados à TB, assinalam anormalidades que podem ser detectadas usando os ensaios radiológicos ou microbiológicos (DRAIN et al., 2018).

Os sintomas clínicos da tuberculose variam em função do órgão acometido. Quando pulmonar caracteriza-se por tosse persistente, seca ou produtiva, podendo estar acompanhada de febre mais predominantemente no período vespertino, sudorese noturna, além de inapetência, com conseqüente perda ponderal. Quando extrapulmonar, sua apresentação clínica varia de acordo com a localização da infecção, também, podendo manifestar a perda de peso, dentre outros sintomas específicos (DHEDA; BARRY; MAARTENS, 2016; VERONESI; FOCACCIA, 2015).

O tempo entre a exposição e a progressão para doença ativa varia, sendo que aproximadamente 10,0% dos indivíduos, sendo 5,0% após a infecção (tuberculose primária), e os demais 5,0%, a doença se manifesta muitos anos após a infecção (tuberculose secundária/pós-primária), devido ao desgaste do sistema biológico e a redução da competência imunológica (NARASIMHAN et al., 2013).

1.2 A SAZONALIDADE DA TUBERCULOSE: CONTEXTUALIZAÇÃO E PERSPECTIVAS

A sazonalidade é a ocorrência periódica e sistemática de eventos ao longo de um ano, portanto, é um fenômeno bem conhecido nas ciências da vida e da saúde (NAUMOVA, 2006). No mundo, o interesse pelo estudo da periodicidade na ocorrência da TB, ocorreu em função do mecanismo de transmissão da doença, predominantemente aérea, via respiratória, bem como, pelas observações sistemáticas na era pré-quimioterápica. Portanto, a sazonalidade da TB tem sido relatada desde os anos 1930, na era pré-antibiótica, onde a taxa de mortalidade por tuberculose era mais alta no final do inverno e no início da primavera (CLAYSON, 1936; FARES, 2011). Algumas doenças, como a *salmonelose* e a gripe, estão bem esclarecidas as suas oscilações anuais, os quais explicam em até 60,0% a sua variabilidade no tempo. Enquanto, na tuberculose o mecanismo subjacente à flutuação dessa enfermidade em determinada época do

ano, ainda não se encontra bem conhecida (FARES, 2011; NAUMOVA, 2006; TEDIJANTO et al., 2018).

No entanto, a sazonalidade da TB tem sido registrada no mundo, sendo considerada consistente, frente às diferentes cargas da doença por TB nas diversas regiões (TEDIJANTO et al., 2018). No hemisfério norte a sazonalidade da TB foi identificada, com relatos de picos de notificação da TB nos meses de março a agosto, ou seja, na temporada primavera/verão, e houve uma queda na identificação do agravo entre outubro e fevereiro, na temporada outono/inverno. No hemisfério sul, mesmo com limitações, os padrões sazonais relatados reportam uma maior ocorrência dos casos de TB entre agosto a dezembro, período que compreende o inverno e a primavera. E a menor detecção dos casos foi registrada nos meses de março a julho, meses caracterizados pelas estações do outono e inverno na região (SANTOS et al., 2012; TEDIJANTO et al., 2018).

Em função da forma de transmissão, a variação sazonal da TB tem sido estudada desde a década de 30, sendo atualmente considerada um fenômeno observado globalmente (DENHOLM, 2020; TEDIJANTO et al., 2018). Em que pese os esforços na delimitação dos fatores que possam explicar tal fenômeno, características próprias da fisiopatologia da doença e do hospedeiro tornam complexo o estudo da sazonalidade da TB (SANTOS et al., 2012). Enquanto doenças de transmissão respiratória, já amplamente caracterizadas como sazonais, como o sarampo e a gripe, tem períodos de incubação e apresentação da sintomatologia curtos, a tuberculose pode levar de dois anos a décadas até apresentar sinais clínicos (WILLIS et al., 2012). Adicionalmente, o atraso no diagnóstico ainda é um grande desafio para os programas de controle e prevenção da tuberculose, mais especificamente em localidades de baixa e média renda, podendo variar de 30 dias a cerca de 366,5 dias (GETNET et al., 2017; PELISSARI et al., 2018). Tais aspectos tornam mais complexas a compreensão dos determinantes que influenciam as variações sazonais no diagnóstico de TB.

Ressalta-se que a ocorrência de tuberculose ativa inclui o desenvolvimento da doença devido a infecção/reinfecção exógena recente ou reativação endógena, a partir da infecção latente. Nesta perspectiva, a sazonalidade desse agravo difere dentre as várias formas de adoecimento da TB, e portanto, deve ser considerado sempre a TB primária e ou pós-primária (DHEDA; BARRY; MAARTENS, 2016; VERONESI; FOCACCIA, 2015). Neste sentido, trata-se de um desafio o estudo da sazonalidade da tuberculose, uma vez que se torna necessário

compreender a diferenciação entre a circulação recente do agente infeccioso e ou de sua reativação no organismo humano (SANTOS et al., 2012; TEDIJANTO et al., 2018).

Adicionalmente, no mundo são identificados picos sazonais da tuberculose mais pronunciados na primavera e no verão (FARES, 2011; SANTOS et al., 2012; TEDIJANTO et al., 2018). Entretanto, existem limitações no conhecimento quanto aos determinantes que possam explicar a sazonalidade da TB, e a literatura tem sugerido que vários fatores de riscos, como os ambientais, sociais e relacionados ao hospedeiro, tais como temperatura, umidade, chuva, luz solar, atividade interna, aglomeração, poluição, bem como, a imunossupressão e os atrasos no diagnóstico, estão envolvidos na sazonalidade dessa enfermidade (SOETENS; BOSHUIZEN; KORTHALS ALTES, 2013; WINGFIELD et al., 2014).

Enfim, o que tem influenciado a sazonalidade da TB? a variação na transmissão ou a progressão para a doença ativa? ou ambos? Em quais condições epidemiológicas a ocorrência? Ou seja, existem fatores e forças subjacentes à sazonalidade da TB que são complexas (TEDIJANTO et al., 2018), e dificultam o conhecimento e o esclarecimento de como se dá essa relação, daí a necessidade de investigá-la.

1.3 ANÁLISE DE SÉRIES TEMPORAIS - APLICAÇÃO NO ESTUDO DA SAZONALIDADE

Conceituando série temporal, trata-se de um conjunto de observações ordenadas no tempo, numa sequência ordenada de valores de uma variável de interesse em intervalos de tempo igualmente espaçados (MORETTIN; TOLOI, 2018). As séries temporais propriamente ditas, além de possuírem cada observação vinculada a um único ponto e num dado intervalo de tempo, são tratadas pela existência de correlação entre as observações próximas, exigindo uma forma determinada de análise (DIGGLE, 1990).

As séries temporais podem ser classificadas em discretas ou contínuas, distinguindo-se em relação ao período avaliado, em que, tanto os maiores intervalos entre as observações, quanto os menores podem ser estudados. Como exemplo, dados de séries coletados a cada segundo podem ser considerados contínuos, enquanto dados diários podem ser considerados discretos. A caracterização de uma série temporal quanto à sua continuidade está relacionada aos objetivos de pesquisa. No entanto, é comum tomar uma série discreta a partir de uma série contínua. Esse processo pode ser realizado tomando-se médias ou totais acumulados em

períodos maiores, e, aqueles levantados em intervalos iguais (LATORRE; CARDOSO, 2001, 2001).

As séries temporais podem ser avaliadas de diferentes formas, uma delas, é compreender qual a trajetória do fenômeno estudado ao longo do tempo, e a outra, sob a perspectiva da frequência de ocorrência do fenômeno. Dessa forma, séries temporais podem ser analisadas por modelos, seja paramétrico, quando desenvolvidas no domínio do tempo, quanto não-paramétrico, quando aplicada no domínio da frequência. No primeiro caso, tem-se a utilização de modelos Autorregressivos (AR), Médias Móveis (MA), Autorregressivos Integrados e Médias Móveis (ARIMA), Autorregressivos Integrados e Médias Móveis Sazonais (SARIMA), entre outros. No segundo, a análise espectral, o qual possui diversas aplicações em áreas cujo interesse é avaliar a periodicidade dos fenômenos avaliados, como Meteorologia e Oceanografia (MORETTIN; TOLOI, 2018).

Segundo a abordagem de componentes não observáveis, as séries temporais podem ser representadas com a combinação de quatro componentes: tendência, ciclo, sazonalidade e ruído aleatório. O primeiro componente é a tendência, onde se verifica o sentido de deslocamento da série ao longo de vários anos. O segundo componente é o ciclo, em que as variações ocorrem em períodos maiores que um ano, em longo prazo no decorrer do tempo considerando o componente da tendência. O terceiro componente é a sazonalidade, com duração de curto prazo, inferior a um ano. Enquanto, o quarto componente é conhecido como ruído aleatório, que compreende a variabilidade intrínseca dos dados, que não pode ser modelada (MORETTIN; TOLOI, 2018).

Os componentes sazonais e de tendência podem ser divididos em duas categorias: a determinística e a estocástica. Entendendo a sazonalidade como um movimento intra-anual, considera-se que se o padrão sazonal permanecer constante ao longo do tempo, essa sazonalidade é determinística; entretanto, se o padrão sazonal varia ao longo dos anos, a sazonalidade é vista como estocástica (MORETTIN; TOLOI, 2018).

Vários modelos têm sido utilizados para analisar dados da tuberculose e prever a ocorrência ou prognóstico da doença (TEDIJANTO et al., 2018). Modelos estatísticos, incluindo linear (modelo ARIMA de média móvel integrada autorregressiva e modelos de regressão linear), não linear (redes neurais artificiais ANNs) e híbrido (rede neural de regressão generalizada modelo GRNN – ARIMA e modelos de autoregressão de rede neural NNAR –

ARIMA) têm sido utilizados para prever a incidência de doenças contagiosas, além de otimizar o controle e a intervenção da doença (LIAO et al., 2019).

Outros métodos utilizados foram desenvolvidos para identificar e remover padrões sazonais de uma série. Em termos gerais, eles podem ser divididos em dois grupos: métodos de média móvel (MA) e os métodos baseados em modelos. Os métodos no primeiro grupo, derivam os dados ajustados sazonalmente, aplicando uma sequência de filtros Médias Móveis (MA) à série original e suas transformações. Esses métodos são todas variantes do método X-11, originalmente desenvolvido pelo US Census Bureau (MONSELL, 2013).

1.4 CLASSIFICAÇÃO DE KOEPPEN

A classificação climática proposta por Köppen-Geiger é considerada a mais importante e está baseada, principalmente, na quantidade e na distribuição da precipitação e temperatura, anual e mensal. Os elementos de temperatura e precipitação constituem um critério inicial para a divisão dos tipos de clima. Por ser uma classificação climática utilizada por mais de um século, ela foi submetida à adaptações de outros autores, por ex. a de SETZER (1966), que a simplificou e criou uma chave classificatória.

A classificação climática de Köppen-Geiger divide os climas em 5 grandes grupos ("A", "B", "C", "D", "E") e diversos tipos e subtipos. Cada clima é representado por um conjunto variável de letras (com 2 ou 3 caracteres) com a seguinte significação (KOPPEN, 1936; SETZER, 1966 in ALVARES et al, 2013):

Primeira letra: — uma maiúscula ("A", "B", "C", "D", "E") que denota a característica geral do clima de uma região, constituindo o indicador do grupo climático (em grandes linhas, os climas mundiais escalonam-se de "A" a "E", indo do equador aos polos);

Segunda letra: — uma minúscula, que estabelece o tipo de clima dentro do grupo, e aponta as particularidades do regime pluviométrico, isto é, a quantidade e distribuição da precipitação (apenas utilizada caso a primeira letra seja "A", "C" ou "D"). Nos grupos cuja primeira letra seja "B" ou "E", a segunda letra é também uma maiúscula, denotando a quantidade da precipitação total anual (no caso "B") ou a temperatura média anual do ar (no caso "E");

Terceira letra: — minúscula, mostrando a temperatura média mensal do ar dos meses mais quentes (nos casos em que a primeira letra seja "C" ou "D") ou a temperatura média anual do ar (no caso da primeira letra ser "B").

Em 2013, ALVARO et al (2013) produziu um mapa de resolução espacial (100 m, ou 1 hectare por pixel) da classificação climática de Köppen para o Brasil, para ser usado em aplicações básicas e relacionadas a estudos climáticos. Neste caso, o Brasil apontou três zonas e 12 tipos de climas. O clima tropical, zona A, foi o de maior área observada, representando 81,4% do território brasileiro, ocorrendo em todas as regiões do país, exceto nos estados do Rio Grande do Sul, Santa Catarina e grande parte do Paraná na Região Sul. O clima semiárido (zona B) foi verificado o clima típico do nordeste do Brasil, correspondendo a 4,9% do território nacional, e o clima subtropical, classificado na zona C, cobrindo 13,7% do território,

principalmente na região sul, seus planaltos e montanhas (KOPPEN, 1936; SETZER, 1966 in ALVARES et al, 2013). Os três tipos climáticos do Brasil (A, 81,4%; B, 4,9% e C, 13,7%) foram descritos com os seguintes subtipos; Af, Am, Aw, As, Bsh, Cfa, Cfb, Cwa, Cwb, Cwc, Csa, Csb (ALVARES et al., 2013).

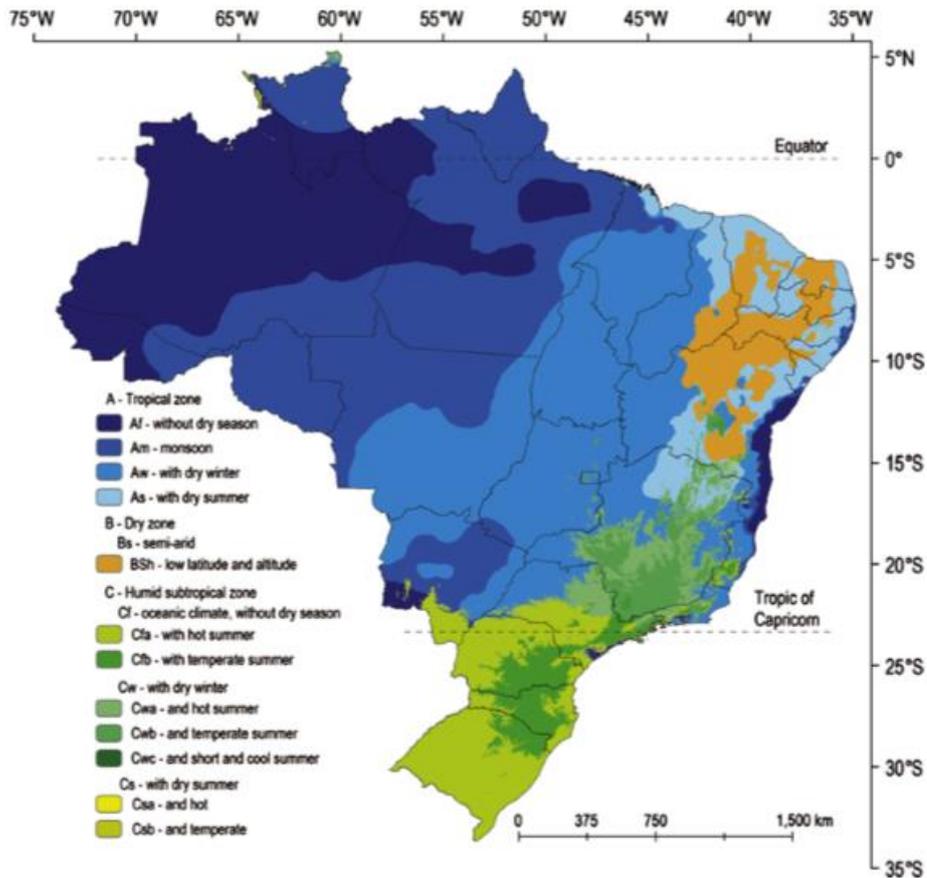


Figura 1 -Classificação climática para o Brasil, de acordo com os critérios KOPPEN (1936) in ALVARES, et al., 2013.

1.5 USOS E RESULTADOS DAS PESQUISAS SOBRE A SAZONALIDADE DA TUBERCULOSE

A seguir, será realizada uma revisão narrativa sobre a sazonalidade da TB, até julho de 2022, no mundo. Os estudos foram organizados por região, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a saber: região africana, região das américas, do mediterrâneo oriental, europeia, sudeste asiático e pacífico ocidental:

1.5.1 Países africanos

Na cidade de Ciskei - África do Sul, no período de 1988-1991, a partir da notificação de 5.783 pacientes com escarro positivo, identificaram mais ocorrências dessa enfermidade nos meses de inverno, com uma amplitude sazonal de 26.2% (SHENNAN, 1993).

Em um hospital de atendimento terciário na província de Western Cape, na África do Sul, de novembro de 1983 a outubro de 1993 foram avaliadas 1.204 culturas de *Mycobacterium tuberculosis* em crianças menores de 13 anos. As culturas significativamente positivas, foram obtidas durante o final do inverno e o início da primavera ($P < 0,001$), e houve uma tendência semelhante na identificação da meningite tuberculosa. Neste sentido, o estudo concluiu que um aumento da doença tuberculosa infantil na primavera, sugeriu um incremento da transmissão da infecção tuberculosa no outono e inverno na comunidade (SCHAAF et al., 1996).

Outro estudo no Distrito de Saúde de Fako, Sudoeste Ocidental de Camarões, mostrou em recorte transversal prospectivo, realizado com 652 casos de TB bacilíferos, entre 2002 a 2004, registraram mais casos de TB na estação chuvosa em comparação com a estação seca, sendo a diferença estatisticamente significativa ($p=0,000$) (ANE-ANYANGWE et al., 2006).

Foram estudados na Cidade do Cabo, África do Sul, entre 2005 e 2010, a variação sazonal relacionando o status de vitamina D e as notificações de tuberculose. Tal análise foi realizada a partir de 150.995 notificações de TB. O número médio de notificações de TB por trimestre para a Cidade do Cabo de 2003 a 2010 foi menor entre abril e junho, e, mais elevado de outubro a dezembro (4.222 vs. 5.080; $p < 0,001$) (MARTINEAU et al., 2011).

Ainda na Cidade do Cabo, África do Sul, um outro levantamento realizado para conhecer o impacto das horas de sol mensais e da radiação UVB na taxa de incidência de TB

meníngea, envolvendo 189 menores de 13 anos internados com meningite tuberculosa, no período de 2000 a 2005; identificaram uma associação significativa entre a taxa de incidência de meningite tuberculosa e as horas de sol três meses antes da internação (TIR por 100 horas de sol/mês com 0,69, IC 95%: 0,45-0,88, $p=0,002$). Este resultado sugere uma diminuição de 100 horas de sol/mês associada a um aumento de 45,0% na incidência de TB meníngea três meses depois. Observou-se também, que baixas quantidades de sol durante os meses de inverno, foram associadas a um aumento na incidência de TB meníngea três meses depois. Enfim, os autores concluíram que a associação identificada no estudo, apoia a hipótese de que a vitamina D possa desempenhar um papel importante na fisiopatologia dessa forma de manifestação clínica da TB (VISSER; SCHOEMAN; FURTH, 2013).

Em Soweto, África do Sul, entre 2005 e 2008, foi realizada uma análise retrospectiva das tendências sazonais relativas às hospitalizações de tuberculose pulmonar confirmada por cultura (TBP), doença pneumocócica invasiva (DPI) e epidemias do vírus influenza em crianças. As séries temporais originais das epidemias do vírus influenza e as taxas de hospitalização para TB pulmonar e doença pneumocócica invasiva foram decompostas em três componentes: um componente do ciclo de tendência, um componente sazonal e o componente irregular, usando o método de ajuste sazonal X-11. Para comparar a sazonalidade entre as três séries, a tendência e os componentes irregulares foram removidos e apenas os componentes sazonais examinados. Foram diagnosticadas 667 crianças de até 15 anos de idade e identificado que as epidemias do vírus influenza atingiram o pico durante os meses de maio a julho (inverno), seguida por um aumento na incidência de hospitalizações por DPI (agosto a outubro) e a TB (agosto a novembro). A conclusão é de que as mudanças temporais dentro e intra ano, associadas à hospitalização infantil por tuberculose podem, em parte, ser motivadas por fatores que influenciam as mudanças temporais na doença pneumocócica e as epidemias do vírus influenza em climas temperados (DANGOR et al., 2014).

Na Tanzânia, realizou-se um estudo observacional prospectivo entre adultos infectados pelo HIV em 47 clínicas de HIV, nos municípios de Dar es Salaam: Temeke, Ilala e Kinondoni, em novembro de 2004 a setembro de 2012, para avaliar a variação da TB nessa população. Participaram 108.554 pessoas ≥ 15 anos. Dentre outros achados, identificaram que a variação sazonal desempenhou um papel no desenvolvimento da TB pulmonar na população infectada pelo HIV, com maior risco observado após as estações chuvosas (maio, junho e novembro) (LIU et al., 2015).

Na África do Sul, a mortalidade foi estudada associada à infecção por influenza nos indivíduos com tuberculose pulmonar, entre 1999 e 2009, e identificaram, dentre outros achados, que na África do Sul, as mortes por TBP foi sazonal, com maiores taxas de mortalidade observadas durante os meses de inverno, coincidindo com o período de circulação do vírus influenza (WALAZA et al., 2015).

Com o objetivo de investigar mudanças na epidemiologia da tuberculose em Benin, país africano, no período de 2000 a 2014, bem como as variações sazonais e prever o número de casos de TB nos cinco anos subsequentes, ADE e colaboradores (2016) realizaram um estudo retrospectivo de coorte e em série temporal de pacientes notificados com TB, usando dados coletados na rotina. Para a análise das séries temporais, foi calculado o número de casos de TB notificados semestralmente entre 2000 e 2014, essa análise foi implementada por meio do software "R" versão 3.2.1 (Instituto de Estatística e Matemática de Viena, Áustria) e a abordagem de modelagem Box-Jenkins (1976). Foi identificado um padrão sazonal, onde a curva de sazonalidade descreveu uma flutuação alternativa e regular no intervalo (52,009; - 52,009) durante o período estudado. No geral, em cada ano, exceto em 2004, 2005 e 2008, o número de casos de TB notificados no primeiro semestre foi superior ao registrado no segundo semestre (ADE et al., 2016).

No período de janeiro de 2010 a dezembro de 2015, Azeez et al (2016) compararam os valores preditivos dos modelos de média móvel integrada autoregressiva sazonal (SARIMA) e de auto-regressão de rede neural (SARIMA-NNAR) da incidência de TB e analisaram a sazonalidade da TB na região Cabo Oriental, na África do Sul. Um modelo SARIMA e um modelo combinado do modelo SARIMA com um modelo de auto-regressão de rede neural (SARIMA-NNAR) foram utilizados na análise. Dentre os achados do estudo, os pesquisadores identificaram uma variação sazonal, mostrando uma periodicidade da incidência de TB no Cabo Oriental. Dentre as hipóteses levantadas para explicar tal sazonalidade, os pesquisadores discutiram a importância dos grandes eventos na intensificação da circulação desse agente infeccioso na região estudada. Além de sugerirem que o pico identificado nesse estudo, foi provavelmente causado pela superlotação do transporte público durante o período de um festival da região. Os autores recomendaram uma intervenção mais resolutiva para reduzir a transmissão de doenças infecciosas, a co-infecção pelo HIV e outras doenças concomitantes, nos períodos de pico durante o festival (AZEEZ et al., 2016).

Os padrões sazonais de notificação de casos de tuberculose nos trópicos da África foram estudados por GASHU et al (2018) na Etiópia, entre 2010 e 2016. Calcularam as taxas médias trimestrais e anuais de notificação de casos de TB e a proporção de amplitudes sazonais. Usaram dados de TB relatados em 10 zonas, 5 cada uma das regiões Amhara e Oromia. Aplicaram o método multiplicativo de suavização exponencial de Winters para decompor a série temporal original em componentes sazonais, de tendência e irregulares e para construir um modelo adequado para previsão. O componente sazonal implementado indicou um pico de casos de TB em abril a junho e na incidência, em outubro-dezembro. A amplitude sazonal na região de Amhara é 10,0% maior que a de Oromia ($p < 0,05$). Concluíram que a TB se mostra como uma doença sazonal na Etiópia, com um pico no quarto trimestre e uma queda no quarto trimestre do ano. A taxa máxima de notificação de casos de TB corresponde ao final da estação seca, nas duas regiões agrárias da Etiópia. Os pesquisadores recomendaram que as intervenções de prevenção e controle da TB, como os esforços para aumentar a conscientização da comunidade sobre a transmissão e o rastreamento de contatos da TB, devem considerar a variação sazonal. Ou seja, variações regionais na sazonalidade da TB, podem exigir estratégias de localização dos casos de TB, por áreas geográficas específicas. Ressaltam que os mecanismos subjacentes à variação sazonal da TB são complexos e são necessários mais estudos (GASHU et al., 2018).

BALLIF e colaboradores (2018) investigaram tendências no diagnóstico de tuberculose pulmonar (TBP) em programas de terapia anti-retroviral (TARV) na África Austral. Participaram do estudo cinco programas TARV, do Banco de Dados Internacional de Epidemiologia para Avaliação da Aids na África do Sul, Zâmbia e Zimbábue. No total, participaram 331 634 adultos HIV positivos (>15 anos), que iniciaram a TARV entre janeiro de 2004 a dezembro de 2014. Foram calculadas médias agregadas nas contagens mensais de diagnósticos de TBP e o início de TARV. Para explicar as tendências de tempo, compararam os desvios das contagens mensais de eventos com as médias anuais, calcularam os coeficientes de correlação, bem como, utilizaram as regressões multivariáveis para avaliar as associações entre os desvios do início mensal da TARV e as contagens de diagnóstico de TBP das médias anuais, ajustadas para as temperaturas mensais do ar e latitude geográfica. Também implementaram controles, com a utilização dos diagnósticos de sarcoma de Kaposi e tuberculose extrapulmonar. Todos os programas mostraram variações mensais nos diagnósticos de TPB, e seguiram as flutuações considerando o início de TARV, com padrões recorrentes

entre 2004 e 2014. Os coeficientes de correlação apoiaram as tendências paralelas no início de TARV e os diagnósticos de TBP (coeficiente de correlação: 0,28, IC 95% 0,21 a 0,35, $p < 0,001$). As temperaturas mensais e a latitude não alteraram substancialmente os coeficientes de regressão entre o início de TARV e os diagnósticos de TBP. As tendências nos diagnósticos de sarcoma de Kaposi e TB extrapulmonar seguiram similarmente as mudanças nas iniciações de TARV ao longo do ano. Enfim, concluiu-se que as variações mensais no diagnóstico de TBP em programas de TARV na África Austral, provavelmente, ocorreram independentemente de variações sazonais de temperatura ou latitude e refletem as flutuações das atividades clínicas e as mudanças no comportamento de busca de saúde ao longo do ano, em vez de fatores climáticos (BALLIF et al., 2018).

Dados de TB na Cidade do Cabo, África do Sul, de 1903 a 2017 (excluídos de 1995-2002, que não estavam disponíveis), foram examinados quanto a ocorrência da sazonalidade. Os dados de 2003 em diante foram estratificados por status de HIV, idade e status de notificação (novo vs. retratamento). Realizaram decomposição sazonal e análise espectral dependente do tempo usando wavelets para avaliar a periodicidade ao longo do tempo, além de estimarem a amplitude sazonal pico a pico mensal das notificações como uma porcentagem da taxa de notificação anual. Uma tendência sazonal foi detectada de forma intermitente entre 1904 e 1994, particularmente durante os períodos de altas taxas de notificação, mas consistente e fortemente evidente entre 2003 e 2017, com picos em setembro a novembro, após o inverno. Entre as crianças pequenas, um segundo pico sazonal mais alto foi observado em março. A variação sazonal foi maior em crianças (<5 anos, 54%, IC 95% 47–61; 5–14 anos, 63%, IC 95% 58–69) do que em adultos (36%, IC 95% 33–39). Concluíram que efeitos sazonais mais fortes foram observados em crianças, nas quais a progressão após infecção recente é conhecida por ser o fator predominante da doença. Também discutiram a possibilidade dos seus achados podem apoiar o aumento da transmissão no inverno como um importante fator de TB na naquela cidade (ANDREWS et al., 2020).

Usando dados aprimorados de vigilância de TB em toda a cidade coletados ao longo de nove anos em Blantyre, Malawi, foi avaliado como o clima e a sazonalidade afetam as tendências temporais nas taxas de notificação de casos de TB em diferentes grupos demográficos (idade, status de HIV, sexo e datas de notificação). Utilizaram dados de temperatura e precipitação do banco de dados da estação meteorológica da cidade. Calcularam tendências semanais em de TB, precipitação e temperatura, e calcularam médias móveis de 10

semanas. Para investigar as associações entre chuva, temperatura e TB, modelos lineares generalizados foram usando, com uma estrutura não linear de defasagem distribuída. No que tange ao padrão sazonal, identificou-se que em Blantyre a tuberculose tem um padrão sazonal de dois picos cíclicos por ano, coincidindo com o início e o final da estação chuvosa. Os autores discutem que essas tendências podem ser explicadas desde ao aumento da transmissão em certas épocas do ano, como pelo acesso limitado à saúde, por padrões de infecções respiratórias sazonais que precipitam tosse e busca de cuidados, ou por padrões migratórios relacionados ao plantio e colheita durante a estação chuvosa(KIROLOS et al., 2021).

1.5.2 Na região das Américas

Na região das Américas, um dos estudos foi conduzido por Parrinello et al. (2012), os quais examinaram os padrões de sazonalidade da TB nos casos de TB diagnosticados na cidade de Nova York, de janeiro de 1990 a dezembro de 2007. Usou as funções de autocorrelação e a análise de Fourier para detectar um padrão cíclico nas taxas de incidência mensais de TB. A análise de variância foi usada para comparar proporções médias sazonais de casos. Um padrão cíclico foi detectado a cada 12 meses pelo estudo. Dos 34.004 casos de TB incluídos, 21,9% ocorreram no outono (setembro a novembro), 24,7% no inverno (dezembro a fevereiro), 27,3% na primavera (março a maio) e 26,1% no verão (junho a agosto). A proporção de casos foi mais baixa no outono ($p < 0,0001$) e mais elevada na primavera ($p < 0,0002$) (PARRINELLO; CROSSA; HARRIS, 2012).

Nos Estados Unidos, para investigar a sazonalidade da tuberculose e descrever padrões de sazonalidade em populações específicas, Willis et al (2012) estudaram 243.432 notificações de TB com baciloscopia e/ou cultura positiva, de 1993 a 2008. O registro mensal de casos foi analisado usando um método de decomposição de séries temporais (X-11) desenvolvido pelo US Census Bureau para ajustar sazonalmente os dados do censo americano. O componente sazonal foi isolado da tendência geral e de fatores irregulares (ruído) por meio do modelo multiplicativo. A amplitude sazonal da doença tuberculosa (a diferença entre os meses a aglomerados de doenças com maior e menor média de contagens de casos) foi calculada para a população como um todo e considerou as características demográficas, clínicas e epidemiológicas específicas. Nos 16 anos analisados, uma média de 21,4% a mais de casos foi diagnosticada em março, e portanto, considerado o mês de pico, quando comparado a novembro, o mês com menor incidência de casos. A magnitude da sazonalidade não variou com a latitude. A maior amplitude sazonal foi encontrada em crianças menores de 5 anos. A conclusão foi de que a tuberculose é uma doença sazonal nos Estados Unidos, com pico na primavera e uma redução no final do outono. Os autores supõem que existe uma independência de latitude da sazonalidade e sugerem que a redução da exposição à luz solar no inverno pode não ser um fator que contribui para o risco de tuberculose. O aumento da sazonalidade da TB entre crianças e os casos mais concentrados em determinadas áreas, sugerem que a doença é resultante de transmissão recente, portanto, sendo mais influenciada pela estação do que resultante da ativação de infecção latente (WILLIS et al., 2012).

Dentro de uma comunidade empobrecida no norte de Lima, no Peru, Wingfield e colaboradores (2014) estudaram a relação sazonal dentre alguns fatores de risco de tuberculose (aglomeração, horas sem luz solar e concentrações de vitamina D), infecção por tuberculose (medida por prova tuberculínica [PT] e ensaios de liberação de interferon- γ [IGRAs]) e doença subsequente de tuberculose (início da doença e dos sintomas). Realizaram uma análise ecológica da sazonalidade TB numa favela peruana. O estudo ocorreu durante quatro anos, de 01 de janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2006, em Ventanilla, uma favela periurbana com elevadas taxas de TB (162/100.000hab/ano) e pobreza, mas, baixas proporção (<2,0%) de coinfeção (TBxHIV). Foram registrados 852 pacientes e testados quanto à infecção por tuberculose com o Teste Tuberculino (n = 1389) e o ensaio QuantiFERON (n = 576) e as concentrações de vitamina D (n=195) quantificadas a partir de coabitantes selecionados aleatoriamente. Os autores concluíram que os picos de TB se dão no meio do inverno, com deficiência de vitamina D, daí a infecção por tuberculose; embora, o início dos sintomas da tuberculose e finalmente o diagnóstico de TB, ocorre no final do verão, explicando a sazonalidade da TB na região estudada. Explicam que com as mudanças climáticas, existem recomendações para reduzir o risco de câncer de pele, evitando a exposição ao sol, e essa estratégia pode influenciar na suscetibilidade à tuberculose. Também, ressaltam que as associações entre estação, aglomeração, vitamina D e TB, enfatizam a necessidade de correção da deficiência de vitamina D e mitigar a pobreza para prevenir a TB (WINGFIELD et al., 2014).

Estudando a relação entre fatores climáticos e qualidade do ar com tuberculose no Distrito Federal (DF), Brasil, Fernandes et al (2017) analisaram 3.927 casos de TB no DF, registrados no sistema de informação de eventos de saúde da Secretaria de Saúde do Distrito Federal, no período 2003 a 2012. As variáveis incluíram dados demográficos (sexo, idade, escolaridade e raça/cor da pele), clima (temperatura), níveis de radiação solar, umidade relativa e incidência de TB. As análises estatísticas foram realizadas pelo teste do qui-quadrado de Pearson com nível de significância de 5,0%. Dentre os achados, verificou-se nos 10 anos examinados, que a maior incidência de tuberculose foi no inverno (27,0%), seguida pelo outono (25,0%), primavera (24,7%) e verão (23,3%) (FERNANDES et al., 2017).

Num trabalho sobre a tendência temporal da incidência de tuberculose e sua distribuição espacial em Macapá, capital do Estado do Amapá- Brail, Giacomet (2021) e colaboradores também exploraram a ocorrência sazonal da tuberculose nessa localidade. O estudo ecológico foi composto por casos de tuberculose registrados no SINAN entre 2001 e

2017, trabalharam como o teste Prais-Winsten para classificar a tendência temporal da incidência e a Série Temporal Interrompida para identificar mudanças na tendência temporal, além de verificar a sazonalidade no município. Identificaram que a variação sazonal, apresentou crescimento (+13,7%/mês, IC95% 4,71 a 23,87) nos meses de dezembro a junho, referente ao período de chuvas – chamado inverno amazônico – e decréscimo (-9,21% por mês, IC95% -1,37 a -16,63) nos demais períodos (GIACOMET et al., 2021a).

1.5.3 Na região do mediterrâneo oriental

Akhtar and Mohammad (2008) analisaram os casos de TB em migrantes, no Kuwait, entre 1997 a 2006. Os casos foram desagregados mensalmente, avaliando a amplitude (α) da oscilação sinusoidal e o tempo em que casos máximos (θ) de TB foram detectados pelo teste de Edwards. A adequação da curva sinusoidal hipotética foi avaliada pelo teste do χ^2 de qualidade de ajuste. O número médio mensal ajustado de casos de TB pulmonar foi de 384 pessoas. Com base no padrão sazonal observado nos dados, era esperado o número máximo de casos de TB durante a última semana de abril ($\theta = 112$; $p < 0,001$). A amplitude (\pm se) ($\alpha = 0,204 \pm 0,04$) da curva harmônica simples apresentou diferença de 20,4% dos casos médio e máximo de TB. A razão pico/baixo do número ajustado de casos de TB foi de 1,51 (IC 95%: 1,39-1,65). O resultado do teste do χ^2 revelou que não houve significância ($p > 0,1$) no desvio das frequências observadas da curva harmônica simples ajustada. O componente sazonal explicou 55,0% da variação total nas proporções de casos de TB (100.000hab.) entre os migrantes. Os autores recomendaram que essa regularidade do pico de sazonalidade na detecção de casos de TB pode ser útil para instituir medidas que justifiquem um melhor atendimento aos migrantes. As autoridades de saúde pública podem considerar a realocação de recursos no período de pico de sazonalidade para minimizar o risco de infecção por *Mycobacterium tuberculosis*, particularmente, em ambientes comparáveis à estudada e em região com afluxo semelhante de imigrantes de países com alta carga de TB. Também, consideram que a vigilância epidemiológica deve avaliar o risco de TB nos migrantes nos anos subsequentes, e, nos casos identificados tratar com quimioterapia, a fim de controlar essa ameaça à saúde pública (AKHTAR; MOHAMMAD, 2008).

No Iran, foram identificados três estudos e realizados com dados de TB bacilíferos (baciloscopia e/ou cultura positivas). Rafei e colaboradores (2012) usaram um modelo oculto de Markov, para detectar estados anormais de tuberculose pulmonar, entre abril de 2005 e

março de 2011. Para considerar as variações naturais da TB no Irã, foram aplicados dois modelos com e sem tendências sazonais e associados a diferentes parâmetros. A comparação de dois modelos mostrou uma melhor qualidade de ajuste para o modelo que caracteriza a linha de base com uma tendência sazonal, tendo um R ajustado ao quadrado de 0,72 e um BIC (Critério de Informação Bayesiano) de -1336,66. Os dados das contagens de SS+ seguiram uma tendência sazonal durante esse período de seis anos estudados. A análise de tendência observou que a série temporal da TB, aumentou consideravelmente no início da primavera (RAFEI; PASHA; ORAK, 2012).

Moosazadeh et al. (2014) estudaram o padrão sazonal da TB na população migrante no Irã. Neste estudo longitudinal, foram utilizados dados do Programa Iraniano de Registro de TB (de 2005 a 2011). O número agregado de casos de TB mensais e sazonais foi obtido pela soma das contagens diárias da enfermidade. Os dados foram analisados por teste χ^2 , teste T independente, ANOVA e a regressão de Poisson. Entre 74.155 pacientes casos de TB, 14,3% (10.587) eram não-iranianos que haviam imigrado para o Irã, oriundos de 29 países diferentes. O maior número agregado de incidência sazonal e mensal de TB em imigrantes foi observado na primavera (2.824, $p=0,007$), e, em maio (1037, $p<0,001$). O número de pacientes não-iranianos com TB aumentou significativamente ao longo dos anos ($\beta=0,016$, $p=0,001$). Os autores ressaltaram que grande número de pacientes com TB no Irã, não são iranianos. O escopo sazonal desta doença é amplo e sua incidência é relativamente alta de fevereiro a julho (o primeiro mês do verão). No entanto, existem dois picos distintos, dentre os imigrantes: o segundo mês da primavera e o último mês do inverno; e concluem recomendando reforço na triagem para TB na população imigrante (MOOSAZADEH et al., 2014).

Dando continuidade à pesquisa anterior, Moosazadeh et al. (2015) elaborou uma previsão de incidência de tuberculose no Irã, a partir de estudo longitudinal, usando dados mensais de incidência de tuberculose registrados no Programa Nacional de Controle da Tuberculose do país. A soma de casos registrados em cada mês criou 84 pontos no tempo. Métodos de séries temporais com modelos Box Jenkins usando médias móveis, regressão automática e uma combinação desses dois foram usados para essa previsão. Com base em gráfico residual dos testes de ACF (Função de Autocorrelação), PACF (Função de Autocorrelação Parcial), Ljung-Box e os níveis mais baixos de AIC (Critério de Informação de Akaike) e BIC (Critério de Informação Bayesiano), o modelo SARIMA (0,1,1) (0,1,1) foi selecionado. De abril de 2005 a março de 2012, foram registrados 34.012 casos com

baciloscopia positiva. A média da incidência mensal de TB foi de 404,9 (dp = 54,7). O maior número de casos foi registrado em maio e a diferença na incidência mensal de TB bacilífera foi significativa ($p < 0,001$). O modelo estabeleceu uma previsão de 9,8 por 100.000 habitantes para 2015 no Iran (MOOSAZADEH et al., 2015).

Em Latorre, cidade paquistanesa, realizou-se um estudo retrospectivo com as notificações de TB, entre 2006 a 2013, para determinar a sazonalidade e a relação temporal da TB nesta localidade. O software SPSS versão 21 foi utilizado para ajustar o modelo adequado para os dados de séries temporais. A estacionariedade dos dados foi verificada pela função de autocorrelação e pela função de autocorrelação parcial. O pico da variação sazonal foi determinado pelo componente sazonal. O teste Ljung – Box foi usado para determinar se o modelo foi especificado corretamente. Foram identificados um total de 55.636 casos em Latorre, o número médio de casos notificados/trimestre foi de 1.738 (desvio padrão $\pm 449,31$). Em geral, o número máximo de casos foi relatado no verão (segundo e terceiro trimestres) e menor no inverno (primeiro e quarto trimestres). Os autores mostraram um aumento na notificação de casos de TB no verão, demonstrando que a temperatura tem relação direta com o aumento da taxa de infecção, o que é mostrado pela sazonalidade da doença na área de estudo. Esses resultados apontaram para uma transmissão da doença maior no inverno e um aumento na notificação de infecção no verão. Sugerem que a investigação de fatores de risco responsáveis pelo aumento da transmissão da doença durante os meses de inverno pode ajudar a controlar a propagação da infecção. Também reforçam a importância de campanhas nas áreas rurais para a identificação de sinais de alerta para TB, bem como, o aprimoramento das unidades de saúde para o diagnóstico, tratamento e prevenção oportuno da doença (KHALIQ; BATOOL; CHAUDHRY, 2015).

Em Israel, para determinar a sazonalidade da TB e explorar possíveis associações com variáveis climáticas foram estudados os casos de TB confirmados em laboratório, relatados entre 2001 e 2011, em indivíduos residentes com pelo menos um ano nesse país. As variáveis climáticas incluíram a temperatura média e radiação ultravioleta média. Também, foi registrado o nível sérico médio de 25-hidroxivitamina D da população de estudo. Nesse período foram identificados 2.653 casos de TB, a incidência atingiu o pico na primavera ($n = 712$) e atingiu seu ponto mais baixo no outono ($n = 577$), com uma amplitude de proporção de casos (APC) de 5,1% ($P = 0,036$). Os indivíduos nascidos no Chifre da África apresentaram um APC de 9,5% ($P = 0,077$). O nível médio de 25-hidroxivitamina D da população foi significativamente

correlacionado ao padrão sazonal da doença. O sul de Israel apresentou a maior radiação global, e, a maior incidência de TB. Os autores concluíram que a TB, exibiu uma tendência sazonal em Israel, com um padrão de aumento dos casos na primavera/outono. Sendo os níveis séricos de vitamina D uma possível variável explicativa para esse fenômeno sazonal. Ressaltam que nessa descoberta, a maior incidência está na área que recebe maior radiação, e sugere vulnerabilidade relacionada à população no que tange à deficiência de vitamina D (MARGALIT; BLOCK; MOR, 2016).

O comportamento sazonal e a tendência da incidência de tuberculose foram estudados por Mohammed e colaboradores (2018) em Kerbala, no Iraque. Por meio da análise retrospectiva dos registros de casos pulmonares de tuberculose, de 2010 a 2016, investigaram-se os padrões sazonais da doença. Foram relatados 602 casos novos de TB no período. Três métodos de comparação de previsão foram usados para prever a incidência mensal de TB em Israel: a média móvel integrada autoregressiva sazonal (SARIMA), método de suavização exponencial SARIMA (SARIMA-ETS), rede auto-regressiva SARIMA-rede neural (SARIMA-NNAR) e o sistema de inferência neuro-fuzzy adaptável a SARIMA (SARIMA-ANFIS). Os pacotes de "previsão" no software R (versão 5.0.1) foram usados para ajustar o modelo SARIMA. Os pacotes "caret" e "NNAR" no software R com versão 5.0.1 foram usados para ajustar o modelo SARIMA-NNAR. O modelo SARIMA-ANFIS foi realizado usando "ANFISR" no pacote R, versão 5.1, para se ajustar ao modelo. A função de autocorrelação (ACF) e ACF parcial (PACF) também foram investigadas. A tendência de incidência de TB pulmonar mostrou uma característica sazonal em Kerbala, com picos na primavera e no inverno. As estimativas previstas usando todos os modelos propostos para prever o número de casos de TB de 2016 a 2018 mostraram indicaram tendências de queda marginal e melhor previstas no modelo SARIMA-ANFIS (os valores mais baixos de AIC e BIC, 712,69 e 731,05, respectivamente (MOHAMMED et al., 2018).

Com o objetivo de investigar a relação entre sazonalidade de casos de novos a TB e latitude no Paquistão (2011 a 2017), os autores trabalharam com dados trimestrais de TB pulmonar e extrapulmonar. Utilizaram programa de ajuste sazonal X-13-ARIMA-SEATS do United States Census Bureau. Observaram que as notificações de TB no Paquistão apresentaram variação sazonal com pico no 2º trimestre (abril a junho) e diminuição no 4º trimestre (outubro a dezembro). Concluíram que a amplitude da sazonalidade nessa localidade

diminui com o aumento da latitude e é mais pronunciada na TB extrapulmonar do que na pulmonar (BUTT et al., 2021).

1.5.4 Na região europeia

Em 1996, em função da conhecida variação sazonal da vitamina D e da ligação postulada entre tuberculose e deficiência de vitamina D, Douglas et al. (1996), examinaram se a apresentação da tuberculose tinha o mesmo ritmo sazonal que outras infecções pulmonares na Inglaterra e no País de Gales. Usando a análise de Cosinor, a presença ou ausência de sazonalidade foi determinada para 57.313 notificações de tuberculose. Os dados do OPCS (Classification of Interventions and Procedures) em quatro notificações semanais durante um período de 10 anos (1983-92) foram examinados como dois conjuntos quinquenais (1983 a 1987 e 1988 a 1992). Estes foram comparados com dois grupos de doenças respiratórias agudas: 138.992 notificações ao OPCS de mortes por pneumonia em 1988 a 1992 e todas as internações em hospitais escoceses com doença respiratória (252.163 casos) durante 1980 a 1984. A análise das notificações de tuberculose no Reino Unido revelou um pico de verão com uma amplitude de 10%. Esse padrão difere acentuadamente dos outros distúrbios respiratórios nos quais são observados um pico de inverno e um vale, no verão (DOUGLAS; STRACHAN; MAXWELL, 1996).

Douglas et al. (1998) realizou investigação sobre a deficiência de vitamina D e as diferenças étnicas na sazonalidade da tuberculose no Reino Unido. Sua hipótese é que a apresentação clínica da doença ocorra alguns meses após a reativação do foco latente endógeno. Existe a possibilidade de a deficiência de vitamina D produzir inadequação imunológica no final do inverno e início da primavera. Dados agregados mensais (ou 4 semanas) ao longo de 7 anos foram coletados dos três países da Grã-Bretanha, Inglaterra, País de Gales, Escócia e da cidade de Birmingham, na Inglaterra. As notificações de Birmingham foram divididas entre as de origem étnica do ISC e as "brancas". A presença ou ausência de sazonalidade foi determinada pelo ajuste de uma curva sinusoidal pela técnica denominada análise de Cosinor. Neste método, a amplitude fornece uma medida da extensão da variação sazonal. O pico de diagnóstico clínico no verão foi confirmado na série britânica da Inglaterra, País de Gales e Escócia. Na Inglaterra e no País de Gales sem a Escócia, uma variação sazonal maior se encontrava presente. A Escócia, com uma proporção menor de população de origem étnica do ISC, foi examinada separadamente, e, os resultados somente na Escócia não confirmaram a sazonalidade. Nos

dados de Birmingham, a sazonalidade foi confirmada com maior amplitude, principalmente naqueles casos de TB com mais de 60 anos de idade. A descoberta foi influenciada pelas de origem étnica do ISC, não havendo sazonalidade na população 'branca' (DOUGLAS; ALI; BAKHSHI, 1998).

Na Espanha, Rios et al (2000) foi examinado se a tuberculose pulmonar tem um padrão sazonal anual, além disso, elaborou-se um modelo matemático para prever o padrão de incidência de TB. A base de dados do estudo são os casos de TBP relatados em toda a Espanha, de 26 anos - 1971 a 1996. Os resultados analíticos mostraram que a tendência de baixas taxas de notificações tuberculose no período 1971 a 1981 foram alteradas, interrompendo em 1982 e revertendo com alta incidência a partir de 1983. Um padrão sazonal anual foi demonstrado com maior incidência durante o verão e o outono no país. Os autores discutiram que a tendência sazonal, com maior circulação do agente TB foi no inverno, podendo ser atribuída ao aumento das atividades internas muito mais comuns, do que no clima quente. Explicam que os bacilos tuberculosos expelidos das pessoas infectadas em uma sala com janelas fechadas por conta do frio, podem permanecer infecciosos por muito tempo, aumentando o risco de exposição de pessoas saudáveis aos bacilos. Conjecturam que como no período pré-clínico, da exposição ao início clínico ocorre em várias semanas, e isso poderia explicar a alta incidência dos casos de TB na primavera. Além disso, ressaltam que no inverno e na primavera, as infecções da etiologia viral, como a gripe, são mais frequentes e causam deficiência imunológica, o que configuraria uma outra razão para a tendência sazonal observada (RÍOS et al., 2000).

A variação sazonal e a utilização hospitalar devida à tuberculose foi investigada na Rússia por Atun et al., (2005). Os autores explicam que o manejo clínico da tuberculose na Rússia envolve hospitalizações prolongadas, em contraste com a estratégia recomendada pela Organização Mundial da Saúde. O estudo foi desenvolvido no período de 1999 a 2002 e usou dados capturados da região de Samara, na Rússia. Observaram que as internações hospitalares nos meses mais frios foram significativamente maiores do que nos meses mais quentes. O número médio mensal ajustado de internações nos meses mais frios e quentes para todos os adultos foi de 413 e 372 ($P < 0,01$), para adultos desempregados 218 e 198 ($P < 0,02$) e para aposentados 104 e 82 ($P < 0,05$). As ocupações hospitalares devido ao acometimento de TB, variaram sazonalmente em Samara. As diferenças máximas entre admissões e altas ocorreram nos meses mais frios e as diferenças mínimas foram observadas nos meses mais quentes (ATUN et al., 2005) .

Com o objetivo foi determinar a incidência e associações de deficiência de vitamina D em pacientes diagnosticados com tuberculose, Ustianowski et al.(2005) realizaram estudo numa unidade de saúde referência em doenças infecciosas em Londres, Reino Unido. Um total de 210 pacientes não diagnosticados com TB, tiveram os níveis de vitamina D no plasma (25 (OH) D3) medidos rotineiramente. Foram determinados a prevalência de deficiência de 25 (OH) D3 e sua relação com origem étnica, religião, local de TB, sexo, idade, tempo de residência no Reino Unido, estimativa mensal de 25 (OH) D3 e o diagnóstico de TB. O estudo não identificou associação significativa entre o nível de 25 (OH) D3 e o local da TB ou a duração da residência no Reino Unido. Também não houve variação sazonal aparente no diagnóstico de TB e/ou no nível de 25 (OH) D3 (USTIANOWSKI et al., 2005).

Luquero e colaboradores (2008) atualizaram estudo de Rios (2000) na Espanha, sobre a tendência e a sazonalidade da tuberculose. A incidência semanal de TB foi calculada usando dados da Rede Nacional de Vigilância Espanhol de 1996 a 2004. Tendências seculares e componentes sazonais foram estimados usando análise de séries temporais (método dos mínimos quadrados e transformação de Fourier). Observou-se um declínio na incidência de TB, de 23,4 casos por 100.000 habitantes em 1997 para 15,1 em 2004, e um pico anual do ciclo em junho (LUQUERO et al., 2008).

Em Birmingham, maior cidade do Reino Unido depois de Londres, Koh et al. (2012) examinaram a sazonalidade e a luz solar como fatores determinantes da incidência de tuberculose nesta região. Realizou-se um estudo ecológico no período de dezembro de 1981 a novembro de 2009, usando dados publicados a partir das notificações estatutárias de TB, e relacionou às estações e horas de sol diária (dados do Serviço Meteorológico do Reino Unido) usando modelos de componentes não medidos (UCMs). Os UCMs são assim denominados porque nem a tendência nem o componente sazonal são medidos diretamente: em vez disso, cada um é estimado a partir dos dados medidos (séries temporais). Os modelos podem conter qualquer, todos ou nenhum dos componentes opcionais. As evidências para cada um desses componentes não medidos vêm da comparação da qualidade do ajuste de modelos que contêm ou não o componente de interesse. A incidência foi transformada em log (base 10) para estabilizar a variância. O ano foi dividido em quatro estações do ano: primavera (março a maio), verão (junho a agosto), outono (setembro a novembro) e inverno (dezembro a fevereiro). A sazonalidade foi modelada estocástica ou deterministicamente. Houve 9.739 casos de tuberculose durante o período do estudo. Verificou-se forte evidência de sazonalidade da TB,

com 24,1% das notificações maiores no verão que no inverno ($p < 0,001$). As quedas do sol no inverno se correlacionaram com picos na incidência de tuberculose seis meses depois (aumento de 4,7% na incidência a cada 100 horas de queda no sol, $p < 0,001$) (KOH et al., 2013).

Soetens (2013) levantou uma hipótese para a causa sazonal das notificações de tuberculose na Holanda: o aumento da transmissão da TB durante o inverno é devido à aglomeração. A análise de sazonalidade foi realizada em notificações reais e simuladas de casos de TB agrupados, considerados representativos de transmissão recente, diagnosticada de 1993 a 2004 na Holanda ($n = 4.746$). Para testar a hipótese de aglomeração no inverno, as notificações foram simuladas adicionando atraso do paciente e o período de incubação a uma data de infecção aleatoriamente considerada no inverno em 80% dos casos. Os períodos de incubação foram derivados das distribuições de frequências para diferentes localizações da doença TB, extraídas da literatura. A análise da sazonalidade foi realizada usando gráficos de função de autocorrelação e análise espectral. As notificações reais mostraram forte sazonalidade nos casos TB extrapulmonar, mas não nos casos de TB pulmonar. A análise das notificações simuladas revelou sazonalidade pouco significativa, apenas, nos casos extrapulmonares de TB. Tais resultados sugerem que é improvável que o aumento da transmissão da TB durante o inverno seja a única causa do pico sazonal nas notificações de TB, na Holanda. Um fator mais próximo da data da notificação, provavelmente, contribuiu para a sazonalidade observada nas notificações de TB na região (SOETENS; BOSHUIZEN; KORTHALS ALTES, 2013)

Com o objetivo de caracterizar, modelar e prever taxas de incidência mensal de tuberculose pulmonar, em Portugal, foram estudadas as taxas de incidência mensal de TBP no período de 2000 a 2010, desagregados por população e características geográficas. A decomposição de tendência sazonal foi empregada para modelar tendência e a sazonalidade. Os modelos de média móvel integrada autoregressiva sazonal (SARIMA) foram adequados para caracterizar o comportamento em série e prever as taxas de incidência mensal de TBP. Os resultados mostraram que, em geral, as séries cronológicas mostraram uma tendência de queda e sazonalidade no diagnóstico de TBP, com pico em março, e, queda em dezembro. A amplitude média sazonal foi consistentemente maior em áreas de alta incidência, em homens e em adultos com idades entre 25 e 54 anos. Verificou-se que os modelos SARIMA se ajustavam e previam adequadamente as séries temporais, as tendências e a persistência sazonal (BRAS et al., 2014).

Na Alemanha, foi examinado a distribuição da TB por idade, sexo, local de nascimento, sazonalidade e recorrência da doença em diferentes órgãos da TB, com foco particular nos linfonodos e pleura. Identificaram-se diferenças significativas em relação à variação sazonal e a distribuição de idade e sexo na comparação entre TB e TB pleural dos linfonodos extratorácicos, os tipos predominantes de TB extra-pulmonar. A tuberculose extrapulmonar foi mais prevalente em pacientes nascidos fora da Europa (PADBERG; BÄTZING-FEIGENBAUM; SAGEBIEL, 2015).

Em 2016, uma análise sobre sazonalidade da TB, na Espanha, estudou indivíduos coinfectados (TB x HIV), no período de 1997 a 2012. Avaliaram se as variações sazonais e se a exposição de curto prazo a fatores de risco ambientais, como a poluição do ar e clima, estava associadas a internações hospitalares relacionadas ao TBP e a coinfeção, durante a era da terapia antirretroviral combinada (cART). Tratou-se de um estudo retrospectivo, com os dados do Conjunto Básico Mínimo de Dados (MBDS) e da Agência Meteorológica Estadual (AEMET), na Espanha. A variável de desfecho primário foram internações hospitalares com diagnóstico de PTB. Os fatores de risco ambientais avaliados foram estação, temperatura, umidade, NO₂, SO₂, O₃, PM₁₀ e CO. Dentre seus principais resultados destacaram-se que houve uma aparente variação sazonal nas internações de pacientes infectados pelo HIV com diagnóstico de PTB (verão/outono versus inverno/primavera), bem como para a exposição a curto prazo, de fatores de risco ambientais, como temperatura e NO₂ e SO₂ ambientais (ÁLVARO-MECA et al., 2016).

Em 2021, foi estudado na Alemanha a sazonalidade nas notificações de tuberculose extrapulmonar, investigando adicionalmente a possível variação da sazonalidade por local da doença, sexo e faixa etária. Realizaram análise de séries temporais, com dados de vigilância nacional. Detectaram sazonalidade nos casos de TB extrapulmonar (N = 11.219), com picos no final da primavera/verão e vales no outono/inverno. Para todas as notificações de TB juntas (N = 51.090) e apenas para TB pulmonar (N = 39.714) não encontraram distinção no padrão sazonal. As análises estratificadas adicionais não revelaram diferenças claras entre as faixas etárias, os sexos ou entre a descoberta de casos de ativa e passiva (CHARLES et al., 2021).

1.5.5 Região do sudeste asiático

Thorpe et al. (2004) avaliaram as tendências sazonais da TB usando relatórios trimestrais de distritos com programas estáveis de controle da tuberculose, numa população de

115 milhões de pessoas. No norte da Índia, os diagnósticos de tuberculose atingiram o pico entre abril e junho e atingiram um ponto mais baixo entre outubro e dezembro, enquanto, nenhuma sazonalidade foi relatada no sul. Em geral, as taxas de casos novos de tuberculose com baciloscopia positivas foram de 57 por 100.000 habitantes em épocas de pico, contra 46 por 100.000 em período de baixa carga da doença. A sazonalidade foi maior nos casos pediátricos, sugerindo uma variação na transmissão recente ((THORPE et al., 2004).

Para estudar a sazonalidade da tuberculose em um hospital terciário de tuberculose em Delhi, na Índia, foram analisados dados de um hospital referência em doenças respiratórias com atendimento terciário, no sul de Délhi, durante seis anos, de abril de 2002 a março de 2008. Dentre os casos de sintomáticos respiratórios, foram estudados 192.863 pacientes nesta unidade de saúde. O número máximo de pacientes sintomáticos foi relatado ao departamento ambulatorial durante abril-junho e o mínimo durante outubro-dezembro. Observou-se um aumento de cerca de 25% nos sintomáticos ($p < 0,05$) no período de abril a junho em comparação com outubro a dezembro. A amplitude da variação sazonal foi estimada em 11% da média anual dos sintomáticos. Dentre os casos de tuberculose bacilífera, observaram-se que os casos máximos de TB com escarro positivo foram diagnosticados no período de abril a junho e o número foi menor entre outubro e dezembro. Houve um aumento de cerca de 34% nos casos de escarro positivo ($p < 0,001$) durante o período de abril a junho contra outubro a dezembro. A amplitude da variação sazonal foi estimada em 14,4% da média anual positiva de esfregaços por trimestre. Os casos de TB extrapulmonar foram mais diagnosticados entre abril e junho. Os autores concluíram que um padrão sazonal de TB foi observado nos casos de TB pulmonar e TB extrapulmonar. Relataram que estas informações seriam úteis para a administração e os gerentes tomarem cuidado extra para organizar e fornecer instalações adicionais para a época de pico de TB (BEHERA; SHARMA, 2011).

Kumar et al. (2014) também desenvolveu um estudo retrospectivo sobre sazonalidade no sul de Nova Delhi, na Índia, baseado em registros em um centro de cursos de curta duração para tratamento diretamente observado. Foram analisados seis anos de série histórica, janeiro de 2007 a dezembro de 2012, e a série foi modelada em aplicativo específico do SPSS. A função de autocorrelação (ACF) e a função de autocorrelação parcial (PACF) no atraso do tratamento de TB, mostraram um pico significativo, sugerindo um componente sazonal da TB. O fator ajustado sazonal (SAF) apresentou variação sazonal máxima de março a maio e a previsão mostrou uma tendência decrescente com a sazonalidade. Concluíram um padrão sazonal e uma

tendência de declínio com amplitudes variáveis na flutuação da incidência de tuberculose no Distrito Sul de Nova Delhi (KUMAR et al., 2014).

Ainda na Índia, porém agora com um estudo de abrangência nacional, Narula et al. (2015) analisou a sazonalidade da tuberculose em 34 estados indianos e territórios da união. Para estimar a amplitude sazonal, usaram um modelo linear generalizado com uma função de link de log e a distribuição de Poisson. No norte da Índia, os casos de baciloscopia positiva atingiram um pico no segundo trimestre (abril a junho) e níveis mais baixos no quarto trimestre (outubro a dezembro), no entanto, houve baixa variação sazonal na região sul do país. As correlações significativas como 0,64 (valor de $p < 0,001$), 0,54 (valor de $p < 0,01$) e 0,42 (valor de $p < 0,05$) foram observadas na temperatura mínima e a sazonalidade da tuberculose no lag-1 no norte, centro e nordeste da Índia, respectivamente. No entanto, no sul da Índia, essa correlação não foi significativa (NARULA et al., 2015).

A partir da hipótese de que os fatores climáticos como temperatura do ponto de orvalho, umidade relativa e temperatura atmosférica podem ser cruciais para a disseminação da tuberculose, Krishnan e colaboradores investigaram a relação de fatores climáticos com a ocorrência de TB em um ambiente indiano. Trabalharam com dados diários de notificação de tuberculose no período de 2008 a 2015 gerados a partir do Programa Nacional de Eliminação da TB e dados climáticos diários análogos foram obtidos do Centro Meteorológico Regional na cidade de Chennai, Tamil Nadu, Índia. Adotaram o método de decomposição para analisar a série em componentes determinísticos e não determinísticos, como fatores climáticos sazonais, não sazonais, de tendência e cíclicos e não determinísticos. Um modelo linear generalizado foi usado para avaliar a relação de forma independente. Identificaram que a progressão da tuberculose em estágio latente para ativa foi apoiada por temperatura mais alta do ponto de orvalho e temperatura moderada. O estudo revelou que a temperatura do ponto de orvalho está positivamente relacionada com a progressão da tuberculose em diferentes estações do ano em Chennai e levantaram a hipótese de que as minúsculas gotículas de orvalho da água podem ajudar a bactéria da tuberculose a se recuperar no meio ambiente (KRISHNAN et al., 2022).

Na Tailândia, 2011 a 2020, foi realizado para descrever e analisar os padrões espaço-temporais da incidência de tuberculose (TB). Os dados de notificação de TB de 2011 a 2020 foram obtidos do sistema de notificação de vigilância do país, as séries temporais e os padrões de agrupamento da ocorrência foram avaliados por meio de séries temporais e análises

espaciais. Dentre os achados do trabalho, ressalta-se que a variação sazonal, país com clima tropical, tanto da incidência quanto da mortalidade atingiram o pico no início de cada ano civil e diminuíram com a flutuação no final do ano (CHINPONG et al., 2022).

1.5.6 Na região do Pacífico Ocidental

Leung et al. (2005) estudou a sazonalidade da tuberculose em Hong Kong. Justifica que embora existissem relatos de picos de diagnósticos de TB em regiões temperadas, ainda havia pouca literatura científica disponível para latitudes mais baixas. Trabalhou com dados mensais de notificação de TB em Hong Kong, de 1991 a 2002, para análise da flutuação sazonal. As contagens mensais brutas mostraram flutuação sazonal consistente em diferentes períodos, sexos e faixas etárias. Um modelo senoidal foi ajustado para 82.104 notificações (R ajustado (2)=0,373, $p<0,001$). Foi observado um pico de verão com flutuação sazonal de 18,4% ($p<0,001$), substancialmente maior do que o relatado anteriormente para regiões temperadas. As amplitudes de flutuação foram de 35,0, 15,0, 19,0 e 20,2% para aqueles com idade \leq 14, 15-34, 35-64 e $> / =$ 65 anos, respectivamente (todos $p<0,001$). Nenhuma diferença de gênero foi observada (18,2% vs 19,0%, $p=0,790$). O padrão sazonal foi detectado entre os novos casos (18,6%, $p<0,001$), mas não os casos de retratamento (5,2%, $p=0,333$). Os casos positivos de cultura mostraram maior flutuação do que os negativos (29,4% vs 6,4%, $p<0,001$). Não foi encontrada diferença significativa entre os casos pulmonar e extrapulmonar (16,8% vs 21,6%, $p=0,356$). Os casos de tuberculose notificados no verão tiveram maior probabilidade de serem positivos no esfregaço (OR) 1,100, intervalo de confiança de 95% IC: 1,045-1,158, $p<0,001$] e cultura positiva (OR 1,175, IC 95%: 1,121-1,232, $P <0,001$) do que os notificados no inverno, mesmo após a estratificação por outras variáveis-chave. Concluíram que o padrão sazonal encontrado foi consistente, com amplitudes variáveis na flutuação em diferentes subgrupos e características diferentes da doença em diferentes estações do ano. Ressaltaram que os achados sugerem a presença de um fator sazonal de modificação no padrão da doença (LEUNG et al., 2005).

Um estudo sobre a sazonalidade na Mongólia foi realizado a partir dos casos novos e de notificações mensais de tuberculose com baciloscopia positiva, estratificadas por sexo e faixa etária. Foram analisadas separadamente para Ulaanbaatar, Mongólia e o resto do país pelo período de 9 anos (1998 a 2006). Dados de notificações de TB foram comparados com a temperatura da superfície ambiente com análise gráfica e de regressão. Identificaram que no

mês de pico (abril) foi observado mais que o dobro o número de casos de TB, em comparação com os meses anteriores (outubro a dezembro), paralelamente à curva de temperatura. Descreveram que as flutuações ocorreram de forma consistente durante todo o período de observação, sendo idênticas na capital em comparação com o resto do país, independentes da idade e sexo. Concluíram com a hipótese de que a influência da temperatura em ambientes internos ou externos, são consistentes com a probabilidade de transmissão do *Mycobacterium tuberculosis* e do subsequente atraso no reconhecimento, notificação da doença e o período de incubação, possivelmente co-determinado por outros fatores, em vez da acessibilidade aos serviços da Mongólia (NARANBAT et al., 2009) .

Uma avaliação de tendências e preditores de tuberculose em Taiwan, foi realizada por Liao et al.(2012) utilizando modelos de regressão para examinar os preditores potenciais e a incidência mensal de TB no nível regional e nacional. A carga mensal de casos de TB por gênero, faixa etária e subpopulação em Taiwan foi obtida a partir de relatórios do Centers for Disease Control of Taiwan (Taiwan CDC) para o período 2004 a 2008. Os testes de correlação de Spearman foram realizados para investigar a correlação entre as taxas de incidência de TB e as temperaturas mínimas, médias e máximas, além de examinar os efeitos defasados de 0 a 4 meses de temperatura na incidência de TB. As tendências de TB foram estimadas para duas regiões selecionadas, onde a maior incidência de TB ficou evidente em seis áreas de estudo. Identificaram que a incidência média de TB foi de 68 por 100.000 habitantes, com taxa de mortalidade de 0,036 pessoas/ano, sendo a maior taxa de incidência de TB encontrada no leste de Taiwan (116/100.000 habitantes) com a maior proporção de casos de recaída de TB (8,17%). Observaram que os picos sazonais de incidência de TB geralmente ocorriam no final da primavera e início do verão. Explicaram que a sazonalidade, aborígenes, gênero e idade tinham um papel consistente e dominante na construção de padrões de incidência de TB em Taiwan, enquanto, esses mecanismos eram inconsistentemente suportados pelas tendências de TB em escala regional. Ressaltaram que o modelo de regressão de Poisson proposto é capaz de prever os padrões de incidência de TB nas escalas regional e nacional com base nas informações de dados anteriores. Enfim, a análise realizada em Taiwan pode ser estendida ao contexto dos países em desenvolvimento, onde o *M. tuberculosis* continua sendo responsável por elevada morbimortalidade (LIAO et al., 2012).

Foi estudado na Austrália, no período de 2002 a 2011, o efeito de latitude na sazonalidade da tuberculose. Analisaram-se todas as notificações de tuberculose ao Sistema

Nacional de Vigilância de Doenças Notificáveis. Os estados e territórios foram divididos com base na latitude nas regiões norte, central e sul. Analisaram-se a exposição sazonal aos raios UV e os níveis de vitamina D nas diversas regiões e comparados com notificações de tuberculose para identificar possíveis padrões de incidência e os fatores ambientais variáveis. A sazonalidade nas notificações de tuberculose foi avaliada, usando o teste de sazonalidade de Edward, e, a diferença na magnitude da sazonalidade entre as regiões foi comparada usando a amplitude da variação cíclica. O teste de soma-rank de Wilcoxon foi usado para testar a hipótese de que as notificações médias de tuberculose por 100.000 habitantes no sul e eles não diferiam daquelas dos estados centrais, separadamente para janeiro a junho e julho a dezembro. Identificaram que a sazonalidade dos diagnósticos de tuberculose na Austrália foi mais pronunciada em áreas onde a exposição aos raios UV foi reduzida e a deficiência de vitamina D foi mais prevalente. Os resultados sugerem que a deficiência de vitamina D foi um fator de ativação da doença. Recomendam que os profissionais de saúde forneçam aconselhamento individualizado às pessoas com maior risco de tuberculose, especialmente aquelas que migraram de áreas endêmicas de tuberculose e naquelas em que a tuberculose latente foi diagnosticada, considerando os níveis de vitamina D e sua suplementação (MACLACHLAN; LAVENDER; COWIE, 2012).

Em Cingapura, país com incidência intermediária de tuberculose, Wah et al. (2014) identificaram características da população associadas ao aumento recente de casos de TB e construíram um modelo preditivo de risco de TB. A análise retrospectiva de séries temporais foi usada para estudar os dados de notificação de TB coletados de 1995 a 2011, no registro do Programa de Eliminação da Tuberculose de Cingapura (STEP). Um modelo preditivo foi desenvolvido e o resultado mostrou que houve uma diferença significativa, nas variáveis demográficas entre os casos de TB residentes e não residentes. O risco de TB foi maior em não residentes do que em residentes ao longo do período. Não encontramos associação significativa entre fatores demográficos e macroeconômicos e incidência anual de TB com ou sem ajuste para a população em risco. Identificaram-se uma aparente sazonalidade nos padrões de notificação de TB com o modelo SARIMA, e este modelo poderia ser útil na previsão da tendência de curto prazo do risco de TB no país(WAH et al., 2014).

Onozuka and Hagihara (2015) comentaram que a variação sazonal na incidência de tuberculose tem sido amplamente discutida, porém, ressaltam que poucos estudos investigaram a associação entre temperaturas extremas e a incidência de TB, no Japão. Eles coletaram dados

sobre casos de TB e temperatura média em Fukuoka, Japão entre 2008 a 2012 e usaram análises de séries temporais para avaliar a possível relação de temperaturas extremas com casos de TB, ajustando a variação sazonal e interanual. A análise revelou que a ocorrência de eventos extremos de temperatura (calor) resultou em um aumento significativo no número de casos de TB (RR: 1,20, IC 95%:1,01-1,43). Identificaram que a ocorrência de eventos extremos de temperatura fria, resultou em um aumento significativo no número de casos de TB (RR: 1,23, IC95%: 1,05-1,45). Relataram que o sexo e a idade não modificaram os efeitos dos extremos de calor ou frio. Concluem que o estudo fornece evidências quantitativas de que o número de casos de TB aumentou significativamente com temperaturas extremas de calor e frio. Consideram que os resultados podem ajudar as autoridades de saúde pública a prever uma incidência extrema de tuberculose relacionada à temperatura e a se preparar para a implementação de intervenções preventivas de saúde pública (ONOUKA; HAGIHARA, 2015).

Estudo de abrangência nacional desenvolvido no Japão por Kohei et al. (2016) investigou a sazonalidade da TB a partir de 470.590 registros de notificação no período de 1998 a 2013. Investigaram a sazonalidade da tuberculose específica por idade (TB) no Japão. Para permitir o desenvolvimento de estratégias de controle da TB para diferentes faixas etárias, utilizaram uma análise de séries temporais, a análise espectral e um método dos mínimos quadrados. Definiram a taxa de contribuição do ciclo de um ano, Q1, como a contribuição da amplitude de um ciclo de um ano para toda a amplitude dos dados das séries temporais. Os valores de Q1 nas faixas etárias correspondentes à adolescência e meia-idade (10 a 39 anos) e idoso (≥ 70 anos) foram elevados. Os picos nas epidemias ativas de TB para a faixa etária de 70 anos ocorreram em agosto e setembro, 1 a 2 meses atrás dos picos na faixa etária de 10 a 39 anos (junho e julho). Discutiram que uma epidemia ativa de tuberculose pode ser atribuída a viagens de transporte público e emprego irregular na faixa etária de 10 a 39 anos, e, a supressão do sistema imunológico devido a baixas temperaturas de inverno, na faixa etária de 70 anos (KOHEI; SUMI; KOBAYASHI, 2016).

Ainda no Japão, estudaram como a incidência de TB muda sazonalmente e foi determinado os fatores que influenciam a incidência de TB. Avaliaram a sazonalidade dos casos de TB recém-notificados, usando dados de vigilância nacional coletados entre 2007 e 2015. Para investigar diferenças de idade, sexo e a variação sazonal foi analisada em todos os casos e, em seguida, por faixas etárias estratificadas (0-4, 5-14, 15-24, 25-44, 45-64, 65-74 e ≥ 75

anos). Utilizaram-se o teste de Roger para analisar as tendências mensais cíclicas da variação sazonal da incidência de TB. Estudaram um total de 199.856 casos novos de TB (masculino, 62,2%). Entre eles, 60,6% envolveram pacientes com idade ≥ 65 anos. No geral, os meses de pico de incidência de TB ocorreram de abril a outubro, exceto setembro. Na análise estratificada por faixa etária, observou-se uma variação sazonal significativa nos casos de TB nas faixas etárias ≥ 15 anos, enquanto nenhuma variação sazonal foi observada para faixas etárias ≤ 14 anos. Quanto ao sexo feminino e idade ≥ 25 anos, o pico do período epidêmico da TB foi observado de junho a dezembro, excluindo novembro. Os homens, nas mesmas faixas etárias apresentaram incidência de TB em declínio de setembro a março. Enfim, os resultados sugeriram que a sazonalidade da incidência de TB no Japão pode ser influenciada por falha dos exames de saúde em adultos jovens, por reativação da infecção latente por TB, o envelhecimento, e os hábitos de vida em adultos mais velhos (MANABE; TAKASAKI; KUDO, 2019).

Cao et al. (2013), desenvolveram um modelo com vistas à previsão de epidemias de TB e analisar sua sazonalidade na China. Para tanto, utilizaram na análise os casos mensais de incidência de TB de janeiro de 2005 a dezembro de 2011, obtidos no Ministério da Saúde da China. Um modelo de média móvel integrada autoregressiva sazonal (SARIMA) e um modelo híbrido combinado com o modelo SARIMA, além de um modelo de rede neural de regressão generalizada foram usados para ajustar os dados de 2005 a 2010. Parâmetros de desempenho da simulação de erro quadrado médio (MSE), média absoluta erro (MAE) e erro percentual absoluto médio (MAPE) foram utilizados para comparar a qualidade do ajuste entre esses dois modelos. Foram analisados 10.233.022 casos de TB no período do estudo. Embora os dois modelos possam prever razoavelmente a incidência de TB, o modelo híbrido mostrou melhor qualidade de ajuste em comparação ao modelo SARIMA. Para o modelo híbrido, o MSE, MAE e MAPE foram 38969150, 3406,593 e 0,030, respectivamente. Para o modelo SARIMA, os valores correspondentes foram 161835310, 8781.971 e 0,076, respectivamente. Previu-se que a tendência sazonal de incidência de TB tinha menor incidência mensal em janeiro e fevereiro e maior incidência de março a junho (CAO et al., 2013).

Li et al. (2013) também investigaram a sazonalidade da TB na China, e analisaram 7.780.000 casos de notificações de TB, de 31 províncias de 2005 a 2012. As contagens de casos brutos mensais foram analisadas usando o programa de ajuste sazonal X-12-ARIMA (programa X-12-ARIMA), que é uma versão aprimorada da variante X-11 do programa de ajuste sazonal

do Census Method II desenvolvido pelo US Census Bureau. Na primeira etapa, o programa X-12-ARIMA foi aplicado às contagens brutas de casos mensais de TB. A série temporal do total de casos ativos de TB foi decomposta em ciclo de tendência, componentes sazonais e irregulares. Obteve-se uma decomposição das contagens de casos mensais para grupos de interesse, de acordo com o período, sexo, idade, ocupação, forma de TB, teste de baciloscopia e província, sendo todos calculados como mês médio de pico, mês médio de vencimento e a amplitude sazonal anual com IC95%. A sazonalidade identificável foi avaliada pelo programa X-12-ARIMA e observou-se um pico de primavera (abril) com amplitude sazonal de 46,3%, em comparação com o inverno (fevereiro). A maioria dos casos em províncias com clima subtropical e tropical de monções, mostrou amplitudes mais baixas do que aquelas nas regiões temperadas continentais, de platô e de montanha. A magnitude da sazonalidade variou inversamente com a temperatura média anual, (IC95%:-0,71,-0,79, -0,61). As amplitudes sazonais foram de 56,7, 60,5, 40,6, 46,4 e 50,9% para pacientes com idade ≤ 14 , 15-24, 25-44, 45-64 e ≥ 65 anos, respectivamente. Os estudantes mostraram maior amplitude sazonal do que os camponeses, trabalhadores migrantes e trabalhadores (115,3% vs. 43,5, 41,6 e 48,1%). Pacientes com TB pulmonar apresentaram menor amplitude em comparação com pacientes com TB pleural e outra forma extra-pulmonar (45,9% vs. 52,0 e 56,3%). Os casos de recidiva com TB baciloscopia positiva apresentaram amplitude sazonal significativamente maior em comparação com novos casos com TB e baciloscopia positiva (52,2% vs. 41,6%) (LI et al., 2013).

Foi aplicado um modelo híbrido para prever a incidência de tuberculose em Hubei, numa província da China. O modelo de média móvel integrada autoregressiva (ARIMA) foi construído com os dados da taxa de notificação de tuberculose na província de Hubei, de janeiro de 2004 a dezembro de 2011. Em seguida, o modelo de combinação da rede neural de regressão generalizada (GRNN) - ARIMA foi construído com base no modelo ARIMA. Foram registrados 465.960 casos entre janeiro de 2004 e dezembro de 2011 na província de Hubei. No que tange à sazonalidade, foram identificados picos dominantes nas funções de autocorrelação. Os casos mensais de TB apresentam um pico em março e uma diminuição em dezembro em todo o período do estudo. Dos 465.960 casos de TB, 22.453% (IC95%: 21.432%, 23.369%) ocorreram no inverno (dezembro-fevereiro), 22.992% (IC95%: 22.407%, 23.605%) no outono (setembro-novembro), 26.116 % (IC 95%: 25,431%, 26,869%) no verão (junho a agosto) e 28,439% (IC 95%: 27,935%, 28,938%) na primavera (março a maio). A proporção de casos foi

maior na primavera ($p < 0,001$), a segunda maior no verão ($p < 0,001$) e não houve diferença significativa entre o outono e o inverno ($p = 0,636$). Os autores recomendam que a implementação do modelo avaliado pode melhorar as respostas à saúde pública e a alocação de recursos na China (ZHANG et al., 2013).

Em Wuhan, na China, foram desenvolvidos dois estudos sobre a sazonalidade da tuberculose. Um deles, realizado a partir de registros hospitalares locais, no período de 2006 a 2010, onde aplicou-se a análise espectral aos dados semanais de prevalência de TB pulmonar com baciloscopia positiva e baciloscopia negativa, e, o método dos mínimos quadrados para ajustar as curvas destas variáveis. As curvas demonstraram picos dominantes na primavera semelhantes aos casos relatados dos outros locais. Para a TB pulmonar com baciloscopia positiva, também foram observados no verão picos dominantes. Os autores afirmam que os picos de primavera de TB positivos e negativos podem ser explicados em termos de salas com pouca ventilação, umidade e deficiência de vitamina D (LUO et al., 2014).

O outro trabalho realizado em Wuhan foi publicado por Yang e colaboradores (2014), investigando a sazonalidade de casos novos de TB pulmonar, a partir de registros de notificação nacional. A contagem mensal de casos de TB pulmonar foi analisada pelo programa de ajuste sazonal TRAMO-SEATS, com ajuste sazonal similar ao programa X-12-ARIMA. Primeiramente, o programa TRAMO-SEATS foi aplicado às contagens brutas de casos de TB mensais. A série temporal de casos totais de TB pulmonar foi decomposta em componente de tendência, componente sazonal e ruído irregular. Uma decomposição das contagens mensais de casos foi obtida para grupos de interesse, de acordo com o período, sexo, idade, ocupação, distrito e resultado do escarro. Se a população teve a sazonalidade identificável julgada pelo programa TRAMO-SEATS, calcularam o mês médio do pico da primavera, o mês médio do pico do verão, o mês médio do vale, o mês médio, a amplitude sazonal anual da primavera e a amplitude sazonal anual do verão com IC95%, diferença anual de amplitude primavera-verão com mediana, quartil superior e inferior para os anos de 2004 a 2013. As amplitudes da flutuação sazonal da primavera e do verão foram comparadas entre os grupos. O teste t Student e o método de Bonferroni foi aplicado na análise de variância unidirecional, para comparar todas as amplitudes sazonais aos pares de três ou mais subgrupos em condição de variância igual e distribuição normal, e o teste de Kruskal-Wallis foi usado na condição de variação desigual ou distribuição distorcida e valor de $p < 0,05$, considerado estatisticamente significativo. Os autores identificaram uma aparente variação sazonal nos casos de TB

pulmonar em Wuhan, com pico da primavera, provavelmente causado pelo aumento da reativação da TB latente devido à deficiência de vitamina D e à alta concentração de PM_{2.5}; enquanto o pico do verão foi resultado principalmente da transmissão do inverno devido à aglomeração, a superlotação do transporte público durante o período do Festival da Primavera e os cuidados com a saúde que sofrem atraso no inverno (YANG et al., 2014).

Casos de incidência mensal de tuberculose pulmonar, em Shaanxi, província da China, notificados de janeiro de 2004 a dezembro de 2012 mostraram flutuações na sazonalidade e analisados pelo programa de ajuste sazonal. Um modelo epidêmico de TB de sazonalidade com taxa de contato variável periódica, taxa de reativação e mortalidade induzida pela doença foi implementado para explorar o impacto da sazonalidade na dinâmica de transmissão da TB na região. Verificou-se que os casos de TB apresentam variação sazonal em Shaanxi: os meses de pico (janeiro e março) se comparam ao mês mais baixo (dezembro). Considerando que existe uma regularidade do pico de sazonalidade da TB, isso pode ajudar a alocar recursos para a prevenção e tratamento das atividades da TB, e um modelo periódico de epidemia de TB foi formulado (YANG et al., 2016).

Um estudo ecológico foi realizado em Pequim e Hong Kong para examinar a associação entre a variação da concentração externa de PM 2.5 e a sazonalidade da TB, com base na notificação mensal da TB. Utilizou-se a análise descritiva quanto à regressão de Poisson, e o resultado mostrou que a concentração externa de PM 2.5 poderia ser um fator de risco potencial para a sazonalidade da TB. A relação significativa entre o número de casos de TB e a concentração PM 2.5 não foi alterada quando os modelos de regressão, quando ajustados pela duração da luz do sol, os quais eram um potencial fator de confusão. A análise de regressão mostrou que um aumento de 10 μ g/m³ nas concentrações de PM 2.5 durante o inverno esteve significativamente associado a um aumento de 3% (ou seja, 18 e 14 casos para Pequim e Hong Kong, respectivamente) nos casos de TB notificados durante os meses de primavera ou verão, em Pequim e Hong Kong. Três mecanismos potenciais foram propostos para explicar essa relação significativa: (1) o aumento da exposição à PM 2,5 aumenta a suscetibilidade do hospedeiro à doença da TB, prejudicando ou modificando a imunologia do sistema respiratório humano; (2) aumento das atividades internas durante a alta de episódios externos PM 2.5 leva a um aumento no contato humano e, portanto, no risco de transmissão da TB; (3) a mudança sazonal da concentração de PM 2.5 está correlacionada com a variação de outros fatores de risco potenciais da sazonalidade da TB. Os autores ressaltam que este trabalho adiciona novos

horizontes à explicação da sazonalidade da TB e melhora a compreensão dos mecanismos potenciais que afetam a incidência da TB, beneficiando a prevenção e o controle da doença (YOU et al., 2016).

Para explorar a dinâmica espaço-temporal dos casos de TB em uma província econômica e geograficamente dinâmica na China, Ge et al. (2016) utilizaram dados de todos os casos relatados de TB de 2009 a 2012, no Centro Provincial de Controle e Prevenção de Doenças de Zhejiang. Foram empregados séries temporais e análises exploratórias de dados espaciais, incluindo I de Moran, Gi local de Getis e estatísticas de varredura no espaço-tempo de Kulldorf. Foram estudados 147.941 casos de TB de 2009 a 2012, em Zhejiang. O estudo identificou padrões sazonais e grupos significativos de espaço-tempo de casos de TB em Zhejiang, China. Os casos de TB foram relatados com mais frequência em abril, com pequenos picos em junho, julho e outubro (GE et al., 2016).

Com o objetivo de caracterizar a taxa de notificação mensal de TB na China, foi analisada a taxa de notificação mensal de TB de 2005 a 2017. A análise de séries temporais foi baseada em um modelo SARIMA e um modelo híbrido do modelo de rede neural de regressão generalizada (GRNN) SARIMA. Uma tendência decrescente (3,17% ao ano, $p < 0,01$) e uma variação sazonal da taxa de notificação de TB foram encontradas de 2005 a 2016, com um pico de TB predominante na primavera. Foi identificado um modelo SARIMA de ARIMA (0,1,1) (0,1,1), a taxa de erro média do modelo SARIMA único e do modelo de combinação SARIMA-GRNN foi de 6,07% e 2,56%, e o coeficiente de determinação foi de 0,73 e 0,94, respectivamente. O melhor desempenho do modelo de combinação SARIMA-GRNN foi confirmado ainda mais com o conjunto de dados de previsão (2017). Os autores concluíram que a TB é uma doença sazonal na China, com um pico predominante na primavera, e uma tendência de diminuição de 3,17% ao ano. O modelo SARIMA-GRNN foi mais eficaz do que o modelo SARIMA (WANG et al., 2018).

Na perspectiva de fornecer uma ferramenta útil para formulação de programas de intervenção e alocamento de recursos em saúde, Mao e colaboradores (2018) desenvolveram um modelo de previsão para a incidência de tuberculose e análise da sazonalidade na China. Os dados de incidência foram obtidos a partir de registros nacionais, o método Box-Jenkins foi aplicado para ajustar um modelo de média móvel integrada auto-regressiva sazonal (SARIMA) e prever a incidência de TB nos seis meses subsequentes. Durante o período de 144 meses do

estudo, 12.321.559 casos de tuberculose foram notificados na China, com uma incidência mensal média de 64.426 por 100.000 habitantes. A incidência mensal de TB mostrou um claro ciclo de 12 meses e uma sazonalidade, com dois picos ocorrendo em janeiro e março e diminuição acentuada em dezembro. O modelo mais adequado foi o SARIMA (1,0,0) (0,1,1), que mostrou uma extração adequada de informações (teste de ruído branco, $p > 0,05$) (MAO et al., 2018).

Liao et al (2019) estudaram a sazonalidade da tuberculose em Chongqing, China. Seu pressuposto era de que a TB é sazonal, e que o desenvolvimento de um modelo de previsão confiável é importante, para melhorar a prevenção e o controle da TB. Aplicaram um modelo de média móvel integrada autoregressiva X12 (X12-ARIMA) dividindo a sequência dos componentes de temporada e de tendência. Os dados referentes à incidência de TB de janeiro de 2004 a dezembro de 2015 foram incluídos no modelo, considerando os dados de TB de janeiro de 2016 a dezembro de 2016. O modelo X12-ARIMA foi comparado com o modelo de média móvel integrada autoregressiva sazonal (SARIMA). Um total de 383.797 casos foram relatados de janeiro de 2004 a dezembro de 2016, em Chongqing. A taxa de TB relatada foi mais alta em 2005 (151,06 por 100.000 habitantes) e mais baixa em 2016 (72,58 por 100.000 habitantes). Concluíram que a ocorrência de TB em Chongqing é controlada, o que pode ser atribuído ao desenvolvimento socioeconômico e à melhoria dos serviços de prevenção e controle da TB. A aplicação do modelo X12-ARIMA foi um método eficaz para prever e analisar a tendência e a sazonalidade da TB nessa localidade (LIAO et al., 2019).

Também em Chongqing, porém num período mais abrangente (2011 a 2018), Ya Yu et al analisaram as características de distribuição temporal e espacial da tuberculose pulmonar, identificando padrões sazonais e agrupamentos espaço-temporais de casos de PTB no nível do condado nessa cidade. A época de agrupamento mais provável foi a primavera, e as áreas de agrupamento mais prováveis foram as regiões sudeste e nordeste de Chongqing (YU et al., 2020).

Em outra localidade na China, província de Jiangsu, foi explorado as tendências sazonais nos casos de TB. Os dados de casos de TB foram coletados do sistema de registro de TB de 2014 a 2018, aplicaram o modelo X12-ARIMA para ajustar a série temporal e a análise de variância foi utilizada para comparar a amplitude sazonal (AS) da TB entre os subgrupos e identificar os fatores responsáveis pela variação sazonal. A incidência de TB em Jiangsu

mostrou uma tendência sazonal. A tuberculose ativa confirmada atingiu o pico em março e atingiu um mínimo em fevereiro. A amplitude da diferença pico-fundo foi de 38,15%. As SAs em indivíduos de 7 a 17 anos (80,00%) e estudantes (71,80%) foram significativamente diferentes dos demais subgrupos. Sendo os que fatores relacionados à variação sazonal foram idade e ocupação. Os autores recomendam esforços de medidas que possam controlar a transmissão do *Mycobacterium tuberculosis* durante o inverno (LI et al., 2020).

No Vietnã, 12º no mundo em incidência de TB, investigou-se a presença de agrupamento temporal e espacial e seus determinantes. Trabalharam com dados secundários, do programa local de controle da doença e correlacionados aos seguintes conjuntos de dados: características sociodemográficas; variáveis climáticas; incidência de doença semelhante à gripe (ILI); dados geoespaciais. O conjunto de dados de TB foi agregado por província e trimestre. Análises de séries temporais descritivas usando regressão LOESS (regressão local). A regressão harmônica foi usada para determinar a amplitude da sazonalidade por província. Um modelo linear de efeito misto foi usado com província e ano como efeitos aleatórios e todas as outras variáveis como efeitos fixos. Sobre a sazonalidade, identificaram sazonalidade em todo o país, com picos na primavera/verão e vales no outono/inverno. Concluíram que é improvável que a vitamina D seja um forte impulsionador da sazonalidade, mas sugerem que a suplementação pode desempenhar um papel em um pacote de intervenções (BONELL et al., 2020).

Em Hong Kong, estudo teve como objetivo analisar os efeitos não lineares de fatores meteorológicos sobre o número de notificações de TB na cidade. Usando dados de vigilância consecutivos de 22 anos em Hong Kong, examinaram a associação da temperatura média mensal e umidade relativa com a dinâmica temporal do número mensal de notificações de TB usando modelos não lineares de atraso distribuído combinados com uma regressão de Poisson. Os riscos relativos (RRs) das notificações de TB foram $> 1,15$, pois as temperaturas médias mensais ficaram entre 16,3 e 17,3 °C em 13-15 meses defasados, atingindo o pico de risco de 1,18 (intervalo de confiança de 95% (IC) 1,02-1,35) quando foi de 16,8°C em 14 meses defasados. Os RRs de notificações de TB foram $> 1,05$ como umidade relativa de 60,0–63,6% em 9–11 meses defasados expandidos para 68,0–71,0% em 12–17 meses defasados, atingindo o risco mais alto de 1,06 (IC 95% 1,01–1,11) quando foi de 69,0% em 13 meses defasados. Foram identificados os efeitos não lineares e tardios da temperatura média e umidade relativa na epidemia de TB, e indicam as associações de defasagem temporal podem ser úteis para

prever o número de notificações de TB nos meses subsequentes, o que pode fornecer uma referência prática para melhorar o sistema de alerta de TB (XU et al., 2020).

Ainda em Hong Kong, LAU e colaboradores estudaram as possíveis contribuições relativas da infecção recente exógena versus reativação endógena para tal sazonalidade permanecem pouco compreendidas. Dados mensais de notificações de TB entre 2005 e 2017 em Hong Kong envolvendo 64.386 casos (41% com idade ≥ 65 ; razão homem-mulher 1,74:1) foram examinados para o momento, amplitude e previsibilidade da variação da sazonalidade. As variabilidades sazonais observadas foram correlacionadas com apresentações demográficas e clínicas, usando análise wavelet acoplada a modelos dinâmicos de regressão linear generalizada. No geral, as notificações de TB atingiram o pico anualmente em junho e julho. Nenhuma sazonalidade anual significativa foi demonstrada para crianças com idade ≤ 14 anos, independentemente do sexo. A sazonalidade mais forte foi detectada nos idosos (≥ 65) entre os homens, enquanto o padrão sazonal foi mais proeminente na meia-idade (45-64) e adultos (30-44) entre as mulheres. A sazonalidade mais forte da tuberculose entre os idosos em Hong Kong sugeriu que o padrão foi contribuído em grande parte por doenças de reativação precipitadas por imunidade defeituosa, enquanto a variação sazonal da infecção recente era incomum ((LAU et al., 2021).

2 – JUSTIFICATIVA

Em que pese a sazonalidade da tuberculose ser um fenômeno observado globalmente, certamente, as notificações de TB têm picos diferentes entre as várias regiões do mundo. É consenso que o acometimento por TB é resultado de variáveis multifatoriais, assim o contexto dos determinantes que influenciam a sua dinâmica epidemiológica, perpassa questões sociais, demográficas, genéticas, de comorbidades ou acesso aos serviços de saúde. As reais razões da ocorrência da TB considerando a sazonalidade, ainda são desconhecidas. Neste sentido, a produção de novas tecnologias, incluindo o desenvolvimento de imagens holísticas dos padrões sazonais no mundo da TB, são necessárias, bem como, existem dados de TB em regiões remotas ainda sub-representadas, especialmente em países do Hemisfério Sul.

Compreender os fenômenos que ocorrem com a distribuição e a ocorrência da TB na sociedade é um desafio tanto para a academia, os serviços, ao SUS e as pessoas envolvidas. Assim, uma das perspectivas dessa proposta de estudo é o de identificar o padrão sazonal na incidência de TB no país, de forma a contribuir para as políticas públicas de saúde. Esses dados obtidos podem favorecer a uma melhoria e redução das estimativas da prevalência e incidência de TB em uma comunidade ou população específica, e devem facilitar o controle dos custos relacionados ao tratamento e prevenção, ao mesmo tempo reduzir o sofrimento das pessoas acometidas pela enfermidade.

Por sua vez, o estudo deve responder a questionamentos, como por exemplo, se existe um padrão sazonal de tuberculose no Brasil? Esse padrão é limitado ou tem sustentabilidade ao longo do tempo? Fatores ambientais podem influenciar no padrão sazonal de TB em um país de zona tropical? Nas grandes cidades esse padrão é mais visível ou presente, do que em regiões menos densamente povoadas? Existem diferenças entre as zonas climáticas brasileiras e o perfil de casos de TB? Ou ao contrário, não existe padrão de sazonalidade da TB nos diferentes contextos brasileiros?

Sobretudo, espera-se que estes dados poderão apoiar na melhoria do entendimento da dinâmica epidemiológica dessa doença no país. Inclusive, conhecer a época em que cada região relata o pico de incidência da TB e a relevância no nível local, uma vez que o fenômeno reflete os padrões e carga da enfermidade naquele contexto. Adicionalmente, o estudo do componente sazonal provê informações úteis ao processo decisório aos gestores, na medida em que fatores sazonais poderão subsidiar o planejamento das ações de controle da TB à curto, médio e longo

prazo. Também, a execução desse estudo, vai contribuir para o entendimento do problema em áreas remotas do Hemisfério Sul, ainda sub-representadas, pela inexistência de dados relativos à sazonalidade da tuberculose.

3- OBJETIVO GERAL

Analisar a ocorrência da sazonalidade da tuberculose no Brasil.

3.1 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Analisar a sazonalidade na ocorrência da tuberculose no Distrito Federal-Brasil, no período de 2001 a 2019.
2. Analisar a sazonalidade da tuberculose nas capitais brasileiras e no Distrito Federal de 2001 a 2019.
3. Avaliar a sazonalidade do diagnóstico da tuberculose no Brasil, segundo sexo, faixa etária, forma clínica e sorologia para o HIV, entre 2001 e 2019.

4 - MATERIAL E MÉTODOS

4.1. TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo ecológico, de séries temporais com base em dados secundários. No estudo ecológico, compara-se a ocorrência da doença/condição relacionada à saúde e a exposição de interesse entre agregados de indivíduos (populações de países, regiões ou municípios, por exemplo) para verificar a possível existência de associação entre elas (LIMA-COSTA; BARRETO, 2003). Neste caso, não existem informações sobre a doença e exposição do indivíduo, mas do grupo populacional como um todo. Uma das principais potencialidades dessa estratégia metodológica é a possibilidade de examinar associações entre exposição e doença/condição relacionada à coletividade. Isso é particularmente importante quando se considera que a expressão coletiva de um fenômeno pode diferir da soma das partes do mesmo fenômeno (MEDRONHO et al., 2008). A análise de séries temporais é uma técnica estatística, lida com dados de séries temporais ou análise de tendências. As séries temporais podem ser definidas como sequências de dados quantitativos relativos a momentos específicos e estudados segundo sua distribuição do evento no tempo (ANTUNES; CARDOSO, 2015) .

Para fins de realização do presente trabalho a sazonalidade foi entendida como o resultado de movimentos oscilatórios de mesma periodicidade que ocorrem em período intra-anual (ANTUNES; CARDOSO, 2015).

4.2. LOCAIS DE ESTUDO

4.2.1. O Distrito Federal

Quanto ao local do estudo, ele foi realizado no Distrito Federal, Unidade Federada que abriga a capital brasileira. Localiza-se entre os paralelos de 15°30' e 16°03' de latitude sul e os meridianos de 47°25' e 48°12' de longitude oeste, na Região Centro-Oeste, ocupando o centro do Brasil e o centro leste do Estado de Goiás. O DF apresenta uma área de 5.783 km², e representa 0,06% da área do território nacional. Quanto à topografia, as altitudes variam entre 950m a 1400m, e predomínio de relevo evoluídas por processo de erosão, formados por chapadas e chapadões. Possui clima tropical, com duas estações nítidas, a primavera-verão (período chuvoso), e o outono-inverno (período seco); uma temperatura média de 22°C com variações de 13°C a 28°C ao longo do ano, considerando a média dos últimos 30 anos. A pluviosidade média anual foi de 1400 mm (2012 a 2016) (CODEPLAN, 2018). O DF conta

com uma estimativa populacional de 2.974.703 habitantes em 2018, uma densidade populacional média de 410,8 hab./km² e urbanização de 94,7% (IBGE, 2020).

4.2.2. As capitais brasileiras

Em relação ao estudo da sazonalidade nas capitais brasileiras e no Distrito Federal – segundo objetivo, estas cidades são sedes dos governos estaduais, constituídas por 26 estados federados e o Distrito Federal. Essas 26 capitais e o Distrito Federal superam os 50 milhões de habitantes, representando, em 2019, 23,8% da população total do País (IBGE, 2020). Entender a sazonalidade da TB nas capitais e o DF, é importante em função destas cidades estarem localizadas em contextos sócio-econômico-ambientais diversos no território brasileiro, tendo em comum os desafios da prevenção e do controle da tuberculose nos grandes centros urbanos. A distribuição da carga da TB, no Brasil, considerando as capitais e Distrito Federal, é muito heterogênea, variando de elevada (104,6/100.000hab.) a muito baixa incidência (11,9/100.000hab.) em 2019 (SOUZA, 2019). Adicionalmente, dados de vigilância da TB no país indicam que essa diversidade parece se relacionar com a distribuição populacional, caracterizada pela concentração de TB nos grandes centros urbanos, populações pobres e piores condições sociais (BRASIL, 2017), mas, também pode ser devida ao clima, visto que existem distintas configurações climáticas no país (ALVARES et al., 2013).

4.2.3. O Brasil

O Brasil é um país de dimensões continentais, com uma área territorial de 8,5 milhões de km², ocupando 47,7% do continente sul-americano (PADULA; FIORI, 2016) e a 20ª posição em carga da TB, representando 0,97% dos casos estimados no mundo e 33,0% nas Américas (WHO, 2021). Em 2019, foram diagnosticados 73.864 casos novos de TB (35,0 casos/100 mil habitantes), sendo 8,4% dos casos novos em pessoas soropositivas para o HIV, ainda neste ano cerca de 4,5 mil óbitos pela doença, com um coeficiente de mortalidade de 2,2 óbitos por 100 mil habitantes (BRASIL, 2021).

4.3. FONTE DE DADOS

Utilizaram-se dados de TB do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) (ROCHA et al., 2020), acessados por meio de transferência de arquivos no site do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) com base em notificações de 19 anos (janeiro de 2001 a dezembro de 2019), os quais totalizaram 228 meses

de observações. Estes dados se encontram disponibilizados de forma eletrônica no sítio do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) em (<https://datasus.saude.gov.br/aceso-a-informacao/casos-de-tuberculose-desde-2001-sinan/>). As informações demográficas foram obtidas por meio do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e analisadas por capital e ano (IBGE, 2020).

4.4. CLASSIFICAÇÃO DE CASO DE TUBERCULOSE E VARIÁVEIS ANALISADAS

Foi utilizada a classificação do “caso” de tuberculose, conforme recomendação do Programa Nacional de Controle da Tuberculose do Ministério da Saúde (BRASIL, 2021). Foram priorizadas as seguintes variáveis: sexo, idade, faixa etária, raça/cor, forma clínica, resultado da baciloscopia e o status sorológico para o vírus da imunodeficiência humana (HIV), bem como o local de residência.

4.5. CRITÉRIO DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Critério de inclusão: Foram analisados todos os casos novos de TB (pulmonar, extrapulmonar e pulmonar+extrapulmonar), reportados ao SINAN-TB com registro de diagnóstico no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2019.

Critério de exclusão: Foram excluídos os casos de TB, em situações de recidiva, reingresso após-abandono, mudança de diagnóstico e as transferências.

4.6. ASPECTOS ÉTICOS

Por se tratar de dados disponíveis em bancos oficiais de acesso livre, justifica-se a ausência de apreciação ética (Resolução Nº. 510, de 07 de abril de 2016).

4.7. GERENCIAMENTO DOS DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

A série histórica de casos de TB foi resumida de acordo com a abrangência estabelecida em cada objetivo específico, utilizando a estatística descritiva de frequência, proporção, média, mediana, moda, desvio padrão, mínimo e máximo.

O mês de diagnóstico do caso de tuberculose foi a unidade de análise do presente estudo. Os registros anuais de casos de tuberculose foram desagregados por mês de diagnóstico, totalizando uma série temporal de 228 observações (19 anos), envolvendo um total de 1.396.253 casos de tuberculose no Brasil nesse período.

Quanto à análise estatística, foi implementado o X13-ARIMA-SEATS para cada objetivo do estudo. O processo foi desenvolvido no ambiente R de computação estatística (software R versão 4.1.2) (R CORE TEAM, 2021) e os testes combinados no pacote RJDemetra

que consiste em uma interface para o software de ajuste sazonal ‘JDemetra+’ versão 2.2.3 (GRUDKOWSKA, S., 2017) .

O método X13-ARIMA-SEATS é a junção dos softwares X12-ARIMA e TRAMO/SEATS com as devidas atualizações. Tais ajustes incluem a implementação de ferramentas de pré-ajuste, novos diagnósticos que ajudam o usuário a detectar e corrigir inadequações no ajuste, aumentando a quantidade de séries temporais que podem ser ajustadas de maneira adequada (U.S. Bureau of the Census, 2013) (SAX; EDDELBUETTEL, 2018). A sua implementação segue, basicamente, três etapas sequenciais: teste de detecção de sazonalidade, pré-ajuste da série temporal e ajuste sazonal. Após a obtenção dos resultados das três etapas, pode ser realizada a análise do ajuste sazonal dos dados por meio de estatísticas de diagnóstico e avaliada a necessidade de tratamento adicional no processo.

Enfim, os testes de sazonalidade são parte integrante dos procedimentos de ajuste sazonal disponíveis no X13-ARIMASEATS e podem ser executados independentemente do ajuste sazonal (GRUDKOWSKA, S., 2017).

Neste estudo, foi implementada a análise da presença de sazonalidade de forma automática pelo X-13ARIMA-SEATS, a partir do teste de Friedman (significância $<0,1\%$) e do teste de Kruskal-Wallis (significância $<1,0\%$) buscando identificar a sazonalidade estável. A sazonalidade móvel foi verificada por meio do teste de Friedman (significância $<5,0\%$), além da sazonalidade identificável, construída a partir da combinação dos três testes acima descritos (Figura 2) (EUROSTAT, 2015; LADIRAY; QUENNEVILLE, 2001).

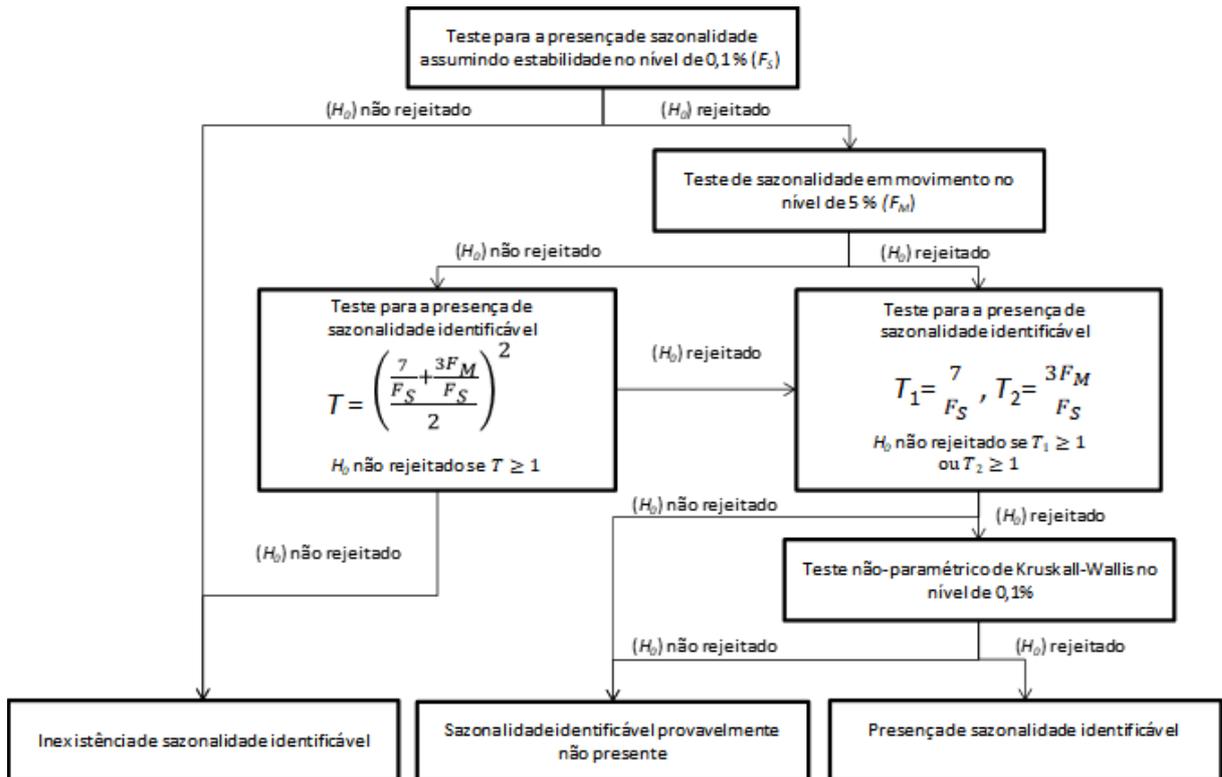


Figura 2 - Combinação de testes de sazonalidade (LADIRAY; QUENNEVILLE, 2001).

O teste de Friedman (FRIEDMAN, 1937) é uma alternativa não paramétrica para o teste de experimentos em blocos ao acaso (RBD - Random Blocks Design) na ANOVA regular. Ele substitui o RBD quando os pressupostos de normalidade não estão assegurados ou quando as variações são possivelmente diferentes de população para população. Este teste utiliza índices dos dados, ao invés de seus valores brutos para o cálculo da estatística de teste (VIALI, 2008). No contexto de uma série temporal mensal, os meses foram considerados “tratamentos”, e os anos foram considerados “blocos”. Se houver sazonalidade, espera-se que as médias de, pelo menos, dois meses tenham diferença significativa, isto é, ao longo dos anos é verificado que pelo menos dois meses possuem comportamentos diferentes. A estatística de teste Friedman (FD), formulada a seguir, é calculada fazendo-se uma ordenação por postos dentro de cada bloco (mês)(FERREIRA, 2017).

$$FD = \frac{12}{bk(k+1)} \sum_{j=1}^k R_j^2 - 3b(k+1)$$

Onde:

b é o número de blocos (anos);

k é o número de tratamentos (meses);

R_j^2 é a soma dos postos do j-ésimo tratamento (mês).

O teste de Kruskal-Wallis é um teste não paramétrico usado para comparar amostras de dois ou mais grupos. A hipótese nula afirma que todos os meses (ou trimestres, respectivamente) têm a mesma média. Sob essa hipótese, a estatística do teste segue uma distribuição de χ^2 . Quando essa hipótese é rejeitada, assume-se que os valores das séries temporais diferem significativamente entre os períodos (GRUDKOWSKA, S., 2017).

Identificada a presença de sazonalidade, a série passa por uma fase de pré-ajuste para controlar o efeito calendário (trading days, working days, holidays) e a existência de outliers. Dá-se a aplicação do teste log-nível para definir se a série será utilizada em nível ou em logaritmo e, conseqüentemente, estabelecer se a decomposição da série será aditiva ou multiplicativa (FERREIRA, 2017).

Foi calculada a amplitude sazonal anual média a partir dos fatores sazonais isolados e definida como a fração onde o numerador foi estabelecido pela diferença entre os meses com a maior e a menor contagem de casos de TB no período, e o denominador sendo o número médio

de casos do período estudado, assim foi obtido uma proporção da contagem média anual de casos.

A seguir, serão descritos os planos de análise, considerando os três objetivos do estudo.

4.7.1. Plano de análise do objetivo 1 do estudo

Para avaliar a sazonalidade da TB do objetivo 1, analisou-se todos os casos novos (pulmonar, extrapulmonar e pulmonar+extrapulmonar), reportados ao Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) com diagnóstico realizado entre janeiro de 2001 a dezembro de 2019, perfazendo 6.831 casos de TB. Foram analisados os casos de tuberculose, considerando as variáveis demográficas, clínicas e realizado a decomposição aditiva da série temporal mensal do total de casos da doença.

Para a análise estatística dos dados utilizou-se o teste de Friedman (significância $<0,1\%$) e o teste de Kruskal-Wallis (significância $<1,0\%$) buscando identificar a sazonalidade estável. A sazonalidade móvel foi verificada por meio do teste de Friedman (significância $<5,0\%$) e a sazonalidade identificável, construída a partir da combinação dos três testes acima descritos. Verificou-se a distribuição mensal por meio do Box-plot e calculado os fatores sazonais dos casos de TB.

O processo foi desenvolvido no ambiente R de computação estatística (software R versão 4.1.2) (R CORE TEAM (2021), 2021) e os testes combinados no pacote RJDemetra que consiste em uma interface para o software de ajuste sazonal 'JDemetra+' versão 2.2.3 (GRUDKOWSKA, S., 2017).

4.7.2. Plano de análise do objetivo 2 do estudo

Para avaliar a sazonalidade da TB do objetivo 2, também foram utilizados dados de TB do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) (ROCHA et al., 2020), acessados por meio de transferência de arquivos no site do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) com base em notificações de 19 anos (janeiro de 2001 a dezembro de 2019), os quais totalizaram 228 meses de observações, totalizando 516.524 registros de TB.

Na caracterização da população estudada, foram analisadas as variáveis de sexo, faixa etária, raça/cor, forma clínica e sorologia para o HIV, sendo tabuladas no aplicativo TabWin versão 4.15 (<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060805>). Consideraram-se os indicadores socioeconômicos (Índice de Desenvolvimento Humano - IDH; Índice de

Palma, número médio de moradores por domicílio, rendimento domiciliar per capita) (IBGE, 2020), além da incidência de TB/100 mil habitantes (BRASIL, 2019).

4.6.2.1 Desenvolvimento do Estudo

Para a análise estatística, os indicadores sofreram transformações descritas a seguir: (i) normalização do número de notificações por 100 mil habitantes por grupo de capital, e, (ii) ajuste pelo número de dias úteis do mês, considerando o calendário de feriados nacionais (FREITAS, 2021). Inicialmente, tendo em vista a grande área territorial do Brasil e a diversidade de características entre as cidades analisadas, foi conduzida uma análise de cluster, para identificar grupos mais homogêneos. Nessa análise, consideraram-se os indicadores socioeconômicos (Índice de Desenvolvimento Humano - IDH; Índice de Palma, número médio de moradores por domicílio, rendimento domiciliar per capita) (IBGE, 2020), além da incidência de TB/100 mil habitantes (SOUZA, 2019). Na construção das unidades de análise, aplicaram-se os algoritmos de clustering hierárquicos (DANIELSSON, 1980). Inicialmente, cada capital e o Distrito Federal foram considerados como um único cluster e, fundamentado num algoritmo bottom up, pontos mais próximos foram agrupados de forma iterativa, sendo ao final identificados quatro grupos, ou seja, quatro possíveis categorias de análise Figura 3.

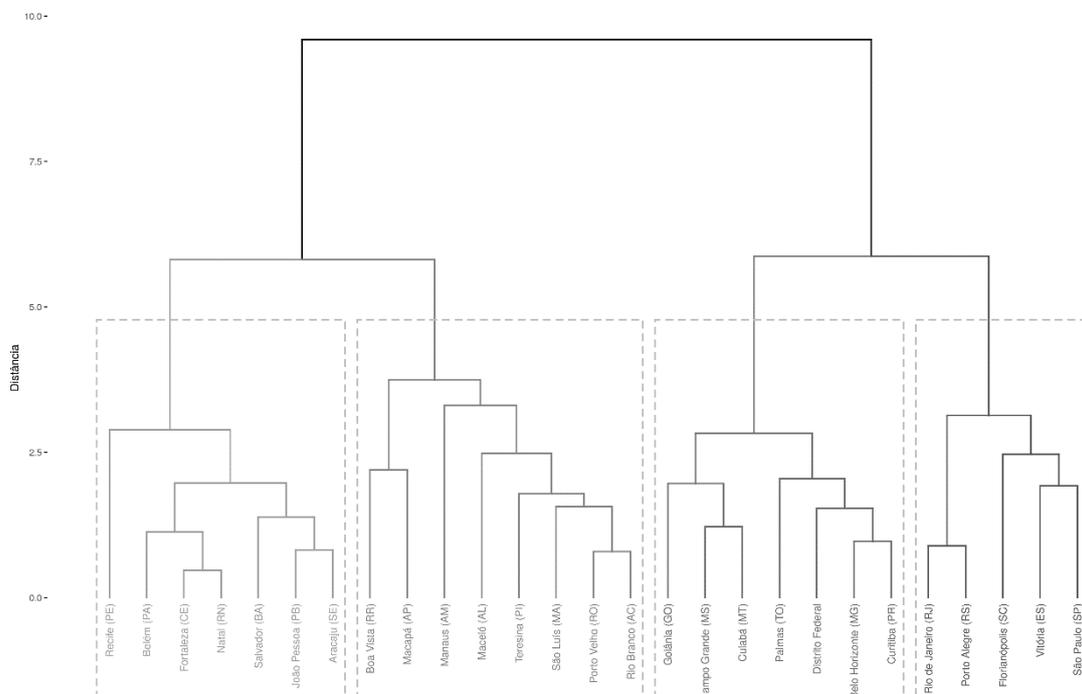


Figura 3 - Dendrograma dos grupos das capitais brasileiras e Distrito Federal segundo indicadores socioeconômicos e incidência de tuberculose. Brasil, 2001 a 2019.

Além dos quatro grupos obtidos na análise de cluster, tendo em vista o foco do estudo em sazonalidade, foram consideradas as características climáticas e as estações do ano, utilizando-se a classificação climática de Koppen (ALVARES et al., 2013). Com o modelo de Koppen, foram feitas duas adaptações: (i) a criação de categoria específica para Manaus (Amazonas) e Belém (Pará) (Grupo E) em função das similaridades das estações do ano e únicas no país (clima tropical, úmido o ano todo, sem estação seca definida); e (ii) mudança da capital Curitiba (Paraná) para compor o bloco com características climáticas semelhantes (grupo D) resultando na construção de cinco blocos (Quadro 1).

Quadro 1 - Unidade de análise por grupo de capitais e Distrito Federal, Brasil, classificação de Koppen e descrição das estações do ano. Brasil, 2001 a 2019.

Unidade de Análise	Capitais brasileiras e DF	Unidade da Federação	Classificação de Koppen	Descrição das estações
Grupo A	Recife; Maceió; Fortaleza; Natal; Salvador; João Pessoa; Aracaju	Pernambuco; Alagoas; Ceará; Rio Grande do Norte; Bahia; Paraíba; Sergipe	As	Clima tropical (quente e úmido) com verão seco.
Grupo B	Boa Vista; Macapá; Teresina; São Luís; Porto Velho; Rio Branco	Roraima; Amapá; Piauí; Maranhão; Rondônia; Acre	Am e Aw	Duas capitais (Boa Vista; Macapá) com clima tropical de monção (Breve estação seca e chuvas intensas durante o resto do ano) e as demais, com clima tropical e inverno seco.
Grupo C	Goiânia; Campo Grande; Cuiabá; Palmas; Distrito Federal; Belo Horizonte.	Goiás; Mato Grosso do Sul; Mato Grosso; Tocantins; Distrito Federal; Minas Gerais	Aw	Clima tropical - Duas estações: seca ou chuva, com inverno seco.
Grupo D	Curitiba; Rio de Janeiro; Porto Alegre; Florianópolis; Vitória; São Paulo	Paraná; Rio de Janeiro; Rio Grande do Sul; Santa Catarina; Espírito Santo; São Paulo	Cfa; Cfb; Cfw e transição Aw-Af	Clima temperado, com apresentações climáticas que mais se assemelham às das quatro estações do ano.
Grupo E	Belém; Manaus	Pará; Amazonas	Af	Clima tropical e úmido o ano todo, sem estação seca definida.

LEGENDA: Af: Clima quente, sem estação seca; Am: Clima quente de monção; As: clima quente com chuva de inverno; Aw: Clima quente com chuva de verão; Cfa: clima temperado, sem estação seca e verão quente; Cfb: clima temperado, sem estação seca e verão fresco; Cwa: clima temperado com verão quente e úmido.

Para avaliar a sazonalidade dos dados de séries temporais, utilizaram-se testes formais, quais sejam: (i) Friedman; (ii) Kruskal-Wallis e os testes combinados (LADIRAY; QUENNEVILLE, 2001). Foi calculada a amplitude sazonal. O processo foi desenvolvido no ambiente R de computação estatística (software R versão 4.1.2; <http://www.r-project.org>) e os testes combinados no pacote RJDemetra+ versão 2.2.3.

4.6.3. Plano de análise do objetivo 3 do estudo:

A partir dos casos de TB, notificados TB no SINAN, desenvolveu-se o objetivo 3 com a avaliação de 1.396.253 registros de TB no Brasil, dos quais totalizaram 228 meses de observações.

As variáveis de estudo consideradas foram sexo, faixa etária, forma clínica e sorologia para o HIV, sendo tabuladas no aplicativo TabWin versão 4.15 (<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060805>) no período de 2001 a 2019, exceto para os dados da sorologia do HIV, para os quais foram trabalhados o período de 2015 a 2019. Antes de 2015, menos 70% dos casos tinham resultados de testes para HIV registrados da ficha de notificação de tuberculose.

Explorou-se o padrão sazonal da incidência da TB para o conjunto dos municípios brasileiros, por meio da implementação do programa X-13ARIMA-SEATS em série temporal de diagnóstico de tuberculose; calculada a amplitude sazonal; realizou-se análise gráfica segundo as variáveis priorizadas, com a realização de testes formais, quais ((i) Friedman; (ii) Kruskal-Wallis), evoluindo com a realização de testes combinados. O processo foi desenvolvido no ambiente R de computação estatística (software R versão 4.1.2; <http://www.r-project.org>) e os testes combinados no pacote RJDemetra+ versão 2.2.3.

Abaixo serão apresentados os resultados do presente trabalho, descritos em três capítulos considerando os três objetivos do estudo.

5 - RESULTADOS

Os resultados aqui apresentados foram organizados de acordo com três objetivos do trabalho.

5.1 – CAPÍTULO 1 – ANÁLISE DA SAZONALIDADE NA OCORRÊNCIA DA TUBERCULOSE NO DISTRITO FEDERAL-BRASIL, NO PERÍODO DE 2001 A 2019.

Foram diagnosticados no Distrito Federal 6.831 casos de TB entre janeiro de 2001 a dezembro de 2019. Em média, foram identificados 29,96 casos de TB ($\pm 6,6$) por mês, com uma mediana de 30 casos, moda de 33 pessoas, mínimo de 12 e máximo de 48 doentes mensais. A maior proporção de casos de TB foi entre homens, com 4.368 pessoas (63,9%), 42,8% na faixa etária de 20 a 39 anos de idade (2.921), negros com 55,3% (3.780), apresentação clínica de TB pulmonar de 74,1% (5.065), 39,8% dos casos com baciloscopia de escarro positiva (2.546) e 52,4% dos testes HIV negativos (3.577) (Tabela 1).

Tabela 1- Casos de tuberculose segundo variáveis demográficas e clínicas do Distrito Federal, Brasil (2001 a 2019).

Variáveis	Categorias	Total	Proporção (%)	Média mensal	Mediana	Moda	Desvio padrão	Variância	Mínimo	Máximo
Todos os casos		6.831	100,0	29,96	30	33	6,61	43,70	12	48
Sexo	Masculino	4.368	63,9	19,16	19	21	5,17	26,69	7	34
	Feminino	2.463	56,4	10,80	11	13	3,59	12,91	3	22
Idade	<15 anos	278	11,3	1,22	1	1	1,37	1,87	0	8
	15 - 19 anos	235	3,4	1,03	1	1	0,98	0,96	0	4
	20 - 39 anos	2.921	42,8	12,81	13	12	3,88	15,03	3	26
	40 - 59 anos	2.261	33,1	9,92	9	8	3,61	13,02	1	21
	60 e mais anos	1.136	16,6	4,98	5	4	2,42	5,86	0	16
Raça/cor	Branco	1.996	29,2	8,75	9	9	4,00	15,97	0	20
	Negro ¹	3.780	55,3	16,58	17	19	6,08	37,00	0	35
	Amarelo + Indígena	117	1,7	0,51	0	0	0,76	0,58	0	4
	Ignorado	826	12,1	4,11	3	2	5,90	34,80	0	36
Forma Clínica	Pulmonar	5.065	74,1	22,21	22	23	5,65	31,87	8	42
	Extrapulmonar	1.756	25,7	7,70	7,5	8	3,04	9,22	2	17
Baciloscopia	Positivo	2.719	39,8	11,93	11	10	3,91	15,31	3	24
	Negativo	2.260	33,1	9,91	9	8	4,10	16,80	2	26
	Outros ²	1.852	27,1	8,12	8	8	3,22	10,35	1	19
Sorologia para o HIV	Positiva	766	11,2	3,36	3	3	2,04	4,17	0	11
	Negativa	3.577	52,4	15,69	16	15	7,00	49,06	1	37
	Outros ³	2.488	36,4	10,9	9	5	7,4	54,7	0	37

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) – disponibilizado em www.datasus.gov.br acessado em março de 2021.

¹Negro= Pardo e preto.

²Outros: Baciloscopia não realizada, informação em branco ou ignorada, ou não se aplica.

³Outros: Resultados em andamento, informação em branco ou ignorada.

A Figura 4 apresenta a série temporal (ST) decomposta. Na primeira janela, a ST original mostrou os números de casos de TB observados mensalmente no Distrito Federal; a segunda, assinalou a tendência da TB no tempo, apontando uma oscilação não uniforme da notificação dos casos de TB, inclusive com evidência em dois momentos de uma queda expressiva da detecção dos casos, correspondente ao período de 2008 a 2012, bem como, no ano de 2017. Por sua vez, a terceira janela referente ao componente sazonal, apontou movimentos oscilatórios na mesma periodicidade intra-anual, e, repetitivo ao longo da série histórica. Essa característica, tanto no componente sazonal (Figura 4) como nos correspondentes de fatores de ajuste sazonal (Tabela 2), revelaram que o mês de agosto apresenta um número crescente de casos de TB, assim como um registro menor nos meses de novembro e dezembro, na totalidade dos 19 anos analisados. No componente irregular ou quarta janela (Figura 4), observaram-se todos os efeitos que não foram incorporados pela ST via os três componentes anteriormente citados, ou seja, foi observada uma variação aleatória, também denominada de ruído branco.

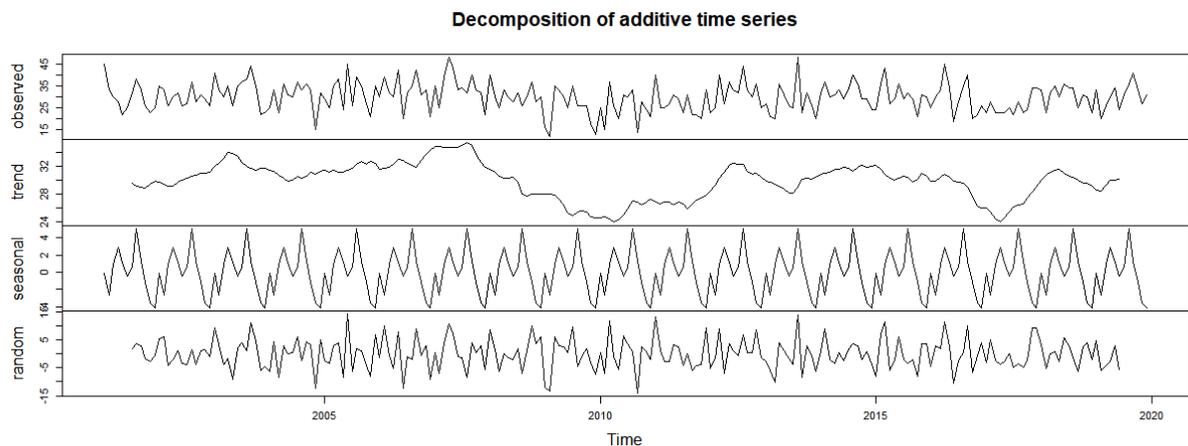


Figura 4 - Decomposição aditiva da série temporal mensal dos casos de TB no Distrito Federal, Brasil (2001 a 2019).

Tabela 2- Fator sazonal da ocorrência mensal de TB no Distrito Federal, Brasil, de 2001 a 2019.

Ano/Mês	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Mai	Junho	Julho	Agosto	Setembro	Outubro	Novembro	Dezembro
2001	3	1	-2	1	-2	-2	2	6	3	-1	-6	-4
2002	3	1	-1	1	-1	-2	1	6	3	-1	-6	-4
2003	3	0	-1	1	0	-2	1	5	4	-1	-5	-5
2004	3	-1	-1	1	0	-2	1	4	4	-1	-4	-5
2005	2	-1	0	1	1	-1	1	4	4	-1	-4	-5
2006	1	-3	1	2	2	-1	2	3	3	0	-4	-6
2007	0	-3	2	2	3	0	1	3	3	-1	-4	-6
2008	0	-4	2	2	3	0	1	3	2	-1	-3	-6
2009	0	-5	3	2	3	0	1	4	2	-1	-3	-6
2010	-1	-4	3	2	3	1	0	4	1	-1	-2	-7
2011	-1	-4	3	2	3	1	0	4	1	-1	-2	-6
2012	-2	-3	3	2	3	1	0	5	0	-2	-1	-6
2013	-2	-2	3	2	2	2	0	5	0	-2	-1	-5
2014	-3	-2	2	2	2	2	0	5	-1	-2	-1	-4
2015	-3	-1	2	2	1	2	-1	5	-1	-2	-1	-4
2016	-3	0	1	2	1	1	-1	5	-1	-2	-1	-4
2017	-3	0	1	3	0	1	0	5	0	-2	-1	-3
2018	-3	1	1	3	0	1	0	4	0	-3	-1	-3
2019	3	1	2	2	0	0	1	5	1	-2	-3	-4
Média	0	-2	1	2	1	0	1	4	2	-1	-3	-5

Considerando a Figura 5, verificou-se que a média e a variância observadas não foram constantes nesta ST, entretanto, houve maior mediana e média na detecção de casos de TB no mês de agosto, bem como, assinalou-se menor variabilidade no quantitativo de casos, também, em agosto. Setembro foi o segundo mês em média de ocorrência de casos no Distrito Federal e o com maior variabilidade na ocorrência dos casos na série estudada. Enquanto os meses de novembro e dezembro apresentaram uma menor ocorrência dos casos, também apresentaram importantes variações de TB ao longo dos 19 anos. A amplitude sazonal anual média observada foi de 30,0%, com uma variação ajustada sazonalmente de -7 a +6 casos (Tabela 2).

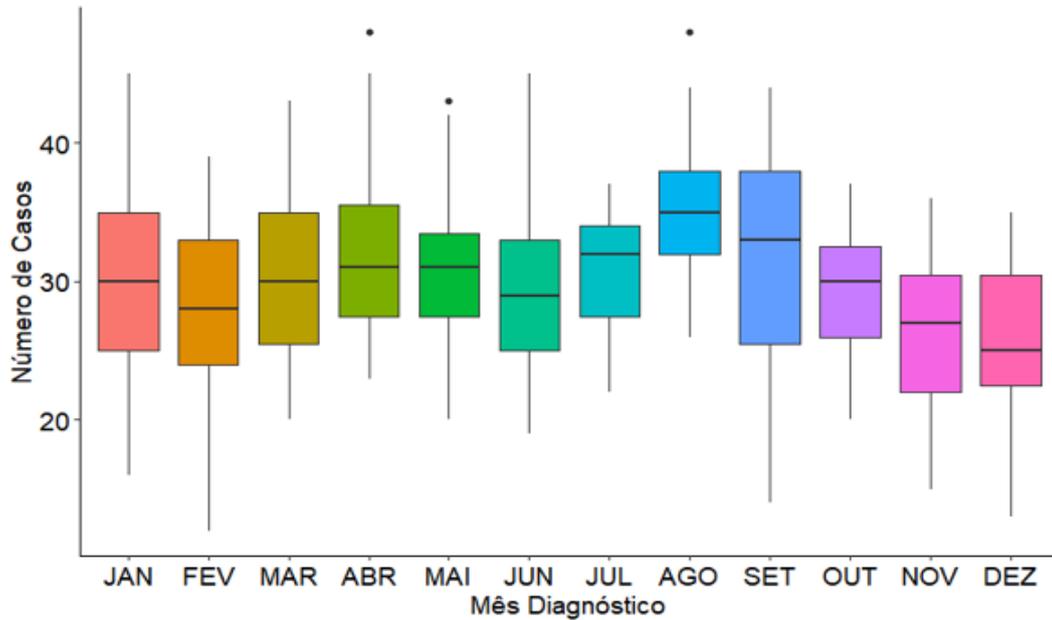


Figura 5 - Box-plot da distribuição mensal dos casos de tuberculose. Distrito Federal, Brasil, 2001 a 2019.

Os testes não paramétricos para a presença de sazonalidade estável, identificaram que a sazonalidade no Distrito Federal esteve presente no nível de significância de 0,1%. Quando se aplicou os testes, considerando um contexto de estabilidade, também se registrou evidências da sazonalidade do diagnóstico das pessoas com TB em nível de 1,0%. No entanto, não foi identificada sazonalidade móvel à TB quando analisada com nível de significância de 0,5. Por fim, a combinação dos três testes não encontrou associação entre sazonalidade e TB no Distrito Federal (Tabela3).

Tabela 3- Teste para presença de sazonalidade na ocorrência de tuberculose no Distrito Federal, Brasil, de 2001 – 2019.

	Estatística	Distribuição	Valor de P	Interpretação	
Testes não paramétricos para sazonalidade estável	Teste de Friedman	29,437	11	0,0019	Sazonalidade estável presente no nível de 1 por cento
	Teste Kruskall-Wallis	30,657	11	0,0012	Sazonalidade estável presente no nível de 1 por cento
Teste para a presença de sazonalidade assumindo estabilidade	Teste de Friedman	3,199	F com 11 graus de liberdade no numerador e 216 graus de liberdade no denominador	0,0005	Sazonalidade presente no nível de 1 por cento
Teste para a sazonalidade em movimento	Teste de Friedman	14,261	F com 18 graus de liberdade no numerador e 198 graus de liberdade no denominador	0,1223	Sazonalidade em movimento não presente
Teste combinado de sazonalidade					Sazonalidade identificável provavelmente não está presente

5.2 - CAPÍTULO II - ANÁLISE DA SAZONALIDADE DA TUBERCULOSE NAS CAPITAIS BRASILEIRAS E DISTRITO FEDERAL, BRASIL, NO PERÍODO DE 2001 A 2019.

Foram notificados 516.524 casos de TB nas 26 capitais brasileiras e no Distrito Federal entre 2001 e 2019. A maioria dos casos ocorreu em homens (64,3%/332.101 casos) na faixa etária de 20 e 59 anos (77,2%/398.913 casos) e na raça/cor parda (38,6%/200.882 casos). A forma mais frequente foi a pulmonar (80,3%/414.912 casos); 10,8% dos que realizaram o teste HIV (55.522 casos) eram positivos quando do diagnóstico de TB e 43,3% (223.684 casos) não realizaram o exame.

Os dados da Figura 6 possibilita estabelecer algumas análises iniciais. O Grupo E (Belém e Manaus) mostrou a mais elevada carga de TB, além de incremento da incidência da enfermidade nos últimos 12 anos, e o grupo B (Boa Vista, Macapá, Teresina, São Luís, Porto Velho e Rio Branco) apresentou aumento do número de casos de TB, particularmente, a partir de 2016. No componente sazonal, houve movimentos oscilatórios na mesma periodicidade intra-anual, além de movimentos repetitivos ao longo da série histórica nos cinco grupos analisados, sugerindo diferentes padrões sazonais em cada grupo, sendo que nos grupos A e D

(Recife, Maceió, Fortaleza, Natal, Salvador, João Pessoa, Aracaju, Curitiba, Rio de Janeiro, Porto Alegre, Florianópolis, Vitória e São Paulo), foram consideradas áreas com redução da incidência de TB e semelhante padrão de movimento oscilatório e repetitivo da enfermidade. No grupo C (Goiânia, Campo Grande, Cuiabá, Palmas, Distrito Federal e Belo Horizonte), a queda da incidência de TB cessou e foram observados dois picos intra-anuais mais delimitados. Nos grupos com aumento de incidência da TB nos últimos quatro anos (Grupo B), observou-se pico anual mais estabelecido; no grupo E, com elevada carga de TB no país, não foram observados picos de número de notificações, apesar dos períodos de baixa e alta detecção da doença.

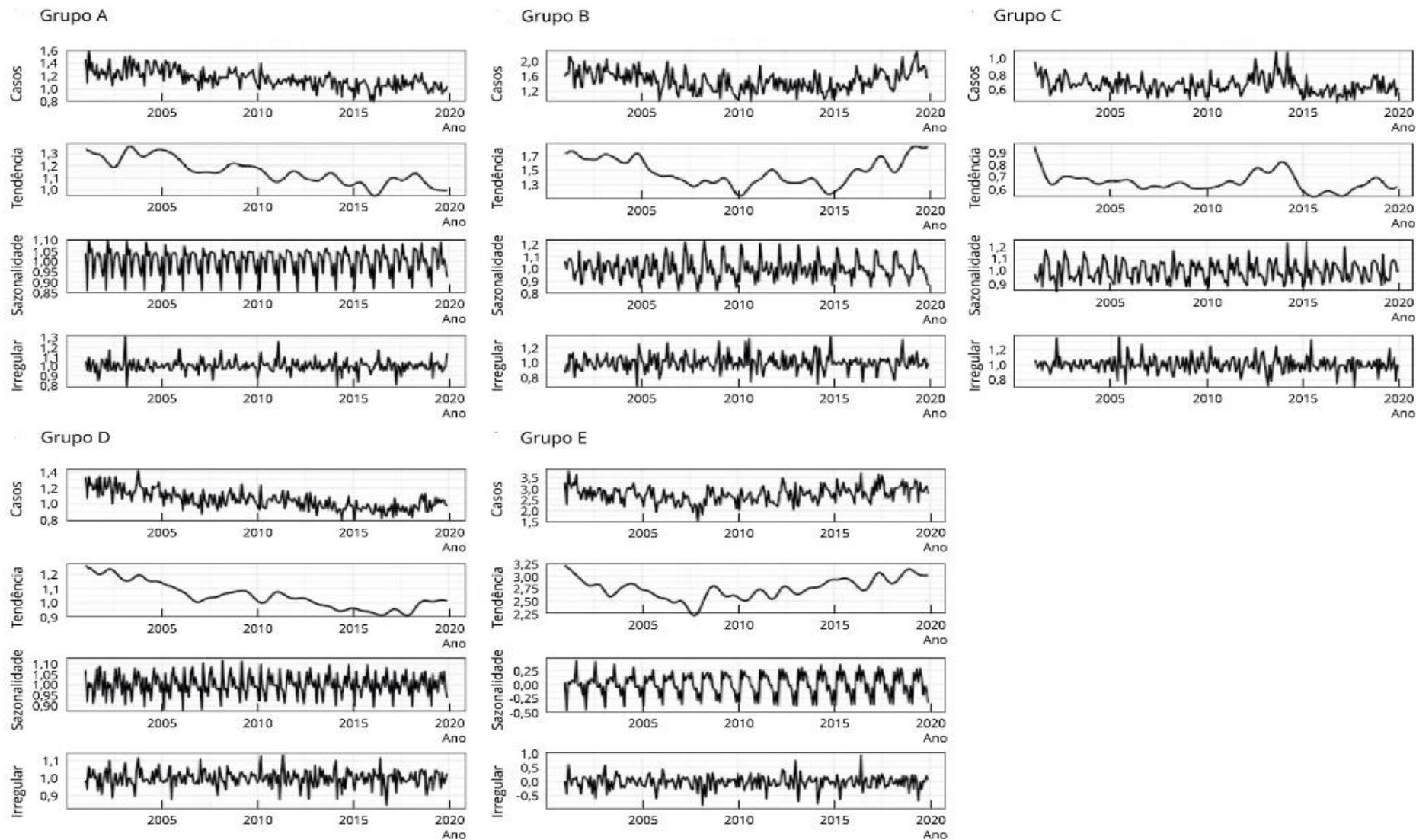


Figura 6 - Decomposição multiplicativa da série temporal mensal dos casos de tuberculose nas capitais brasileiras e Distrito Federal. Brasil, de 2001 a 2019.

Fonte: Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância à Saúde - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan.

Legenda: A primeira janela mostra a série temporal (ST) original de cada grupo, com o número de casos de TB observados mensalmente em cada localidade; a segunda, refere-se à tendência da TB ao longo do tempo nas capitais e DF. A terceira janela, referente ao componente sazonal, a quarta, mostra os efeitos que não foram incorporados pelo ST, incluindo os três componentes citados anteriormente.

Independentemente da capital estudada, o mês de fevereiro teve redução da notificação dos casos de TB com médias e variâncias constantes. Em relação aos meses de junho e dezembro, também foram observadas redução importante das notificações na maioria dos grupos estudados (A, C e D). No grupo A (clima tropical, quente e úmido com verão seco) verificaram-se picos de notificação de TB em março e agosto com menores detecções em fevereiro, junho e dezembro. Nas capitais do grupo B (clima tropical, chuvas intensas com inverno seco), houve um número maior de notificações de TB em março e baixa detecção em dezembro. No grupo C (estações chuvosas e secas bem definidas), houve maior observação da doença em agosto e, de outubro a fevereiro, menor detecção. No grupo D (clima temperado) houve oscilação na incidência de TB entre um e outro mês, com maiores picos em março, agosto, outubro, e menores em fevereiro, junho e dezembro. Já em relação ao grupo E (clima tropical úmido sem estação seca definida), houve altas incidências de TB (março a agosto) e queda da detecção entre os meses de setembro a fevereiro (Figura 7).

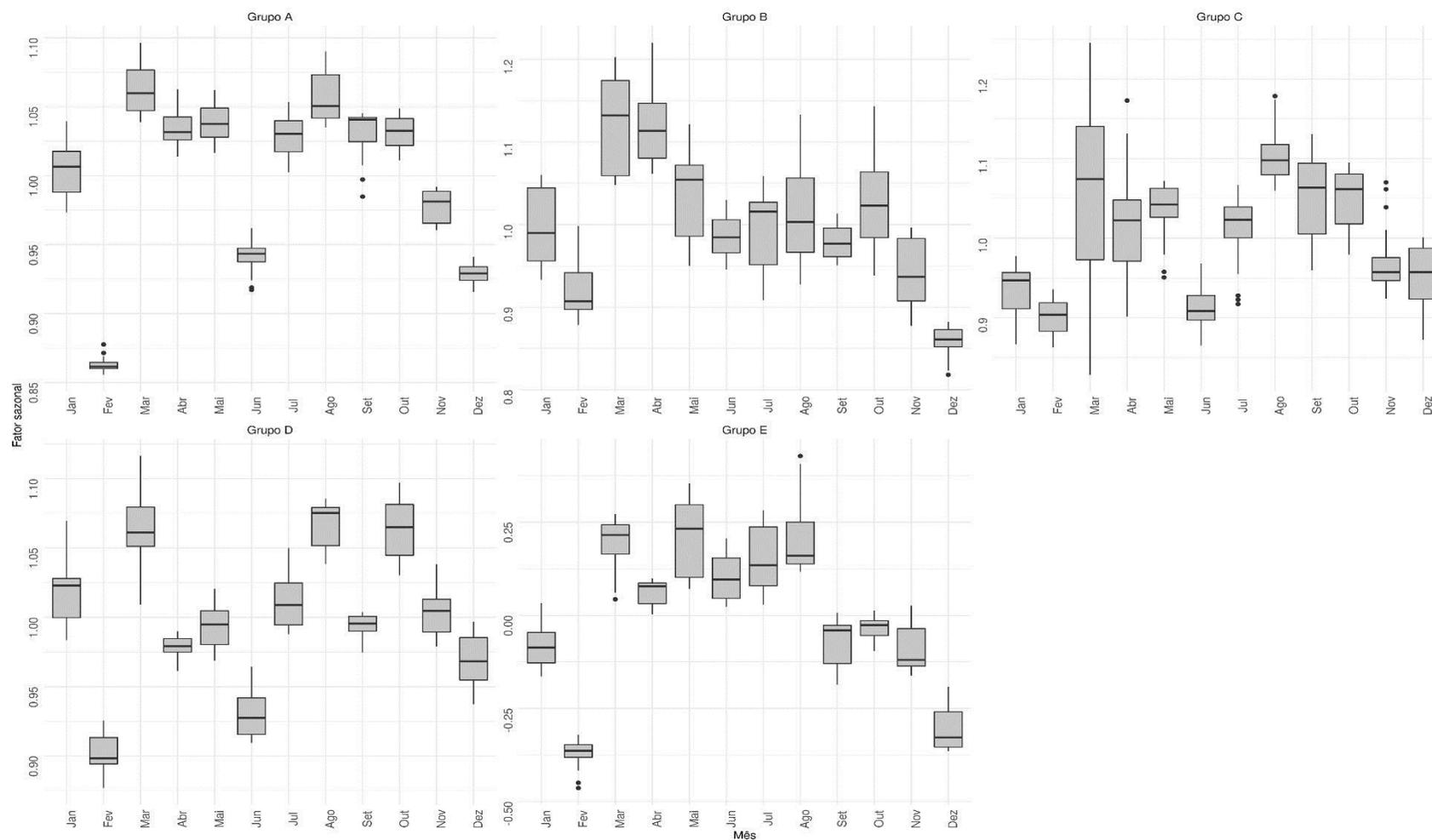


Figura 7 - Série temporal de casos de tuberculose (TB) segundo o mês diagnóstico, os cinco grupos das capitais e o Distrito Federal. Brasil, de 2001 a 2019.

Fonte: Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância à Saúde - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan

Nesta casuística presenciou-se a existência da sazonalidade da TB ao nível de significância de 1,0%. O resultado do teste de estabilidade assumida e o teste Kruskal-Wallis ($p < 0,01$), bem como, o teste combinado de sazonalidade nos grupos A, D e E de capitais mostraram a presença de sazonalidade, e provavelmente presente nos grupos B e C. Assim, houve sazonalidade em pelo menos 15 capitais estudadas: Recife, Maceió, Fortaleza, Natal, Salvador, João Pessoa, Aracaju, Curitiba, Rio de Janeiro, Porto Alegre, Florianópolis, Vitória, São Paulo, Manaus e Belém. Quanto às capitais: Goiânia; Campo Grande; Cuiabá; Palmas; Distrito Federal; Belo Horizonte; Boa Vista; Macapá; Teresina; São Luís; Porto Velho e Rio Branco, foi possível concluir que houve provavelmente a presença de sazonalidade. Quanto à amplitude sazonal mensal da TB nas capitais e no DF, o grupo C mostrou uma média anual de 40,7% mais casos de TB notificados no mês de pico (agosto) em comparação com o mês de menor detecção (fevereiro); enquanto no grupo D, a média encontrada foi 18,0% no mês pico (agosto) em relação ao mês com menos casos de TB (fevereiro) (Tabela 4).

Tabela 4 - Teste combinado de sazonalidade, mês pico/vale e amplitude sazonal média por cinco grupos de capitais e o Distrito Federal. Brasil, de 2001 a 2019.

Grupo	Assumindo a estabilidade (p-valor)	Evolutiva (móvel)	Kruskal-Wallis (p-valor)	Teste Combinado de Sazonalidade	Mês Pico/Vale	Amplitude Média Sazonal (%)
A	9,4 (<0,01)	1,26 (0,21)	72,6 (<0,01)	Presente	Março/Fevereiro	18,4
B	6,5 (<0,01)	1,22 (0,24)	57,2 (<0,01)	Provavelmente presente	Março/Dezembro	21,2
C	6,9 (<0,01)	0,67 (0,83)	58,9 (<0,01)	Provavelmente presente	Agosto/Fevereiro	40,7
D	15,0 (<0,01)	0,98 (0,48)	95,1 (<0,01)	Presente	Agosto/Fevereiro	18,0
E	8,9 (<0,01)	0,72 (0,78)	72,81 (<0,01)	Presente	Maio/Fevereiro	24,5

Grupo A= Recife, Maceió, Fortaleza, Natal, Salvador, João Pessoa e Aracaju; Grupo B= Boa Vista, Macapá, Teresina, São Luís, Porto Velho e Rio Branco; Grupo C = Goiânia, Campo Grande, Cuiabá, Palmas, Distrito Federal e Belo Horizonte; Grupo D= Curitiba, Rio de Janeiro, Porto Alegre, Florianópolis, Vitória e São Paulo; Grupo E= Belém e Manaus.

5.3 - CAPÍTULO III - SAZONALIDADE DO DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE NO BRASIL, SEGUNDO SEXO, FAIXA ETÁRIA, FORMA CLÍNICA E SOROLOGIA PARA O HIV, ENTRE 2001 E 2019.

No Brasil, de 2001 a 2019, foram diagnosticados 1.396.253 casos novos de TB. Em média, foram identificados 6.123,9 casos de TB, \pm 469,3 por mês, mediana de 6.118 casos, moda de 6.868, mínimo de 5.009 e máximo de 7.375 doentes mensais. O percentual de casos em homens foi de 66,1% (923.242 pessoas), enquanto, as mulheres cerca de 33,9 % dos casos, correspondendo a 472.737 registros. A maior proporção de casos ocorreu em indivíduos na faixa etária de 20 a 39 anos com 44,6% (441.330) e na forma clínica pulmonar, 82,7% (1.154.134). Os casos em menores de 12 anos corresponderam a 2,6 % (35.793), com média mensal de 157 diagnósticos (\pm 37,1/mês), moda de 153, 165 de mediana, sendo o mínimo registrado de 80 casos e o máximo, 264 casos/mês. Dentre os indivíduos com 60 anos ou mais, observou-se uma proporção de TB de 13,8% (192.434), sendo a média mensal de 844 casos (\pm 87,4), mediana de 839,5, moda de 898 doentes, mínimo de 636, e, máximo de 1124 registros mensais de TB no país (Tabela 5a).

Considerando as pessoas coinfectadas TB/HIV, no período de 2015 a 2019, 9,2% eram casos de TB (33.746) com média mensal de 562,4 casos (\pm 44,9) por mês, e, máximo de 668 casos mensais no Brasil (Tabela 5b).

Tabela 5a - Casos de tuberculose segundo variáveis demográficas e clínicas. Brasil, 2001 a 2019.

Variáveis	Categorias	Total	Proporção (%)	Média mensal	Mediana	Moda	Desvio padrão	Variância	Mínimo	Máximo
Todos os casos		1396253	100,00	6123,9	6118	6868	469,3	220269,3	5009	7375
Sexo	Masculino	923242	66,12	4049,3	4057,5	4271	307,1	94324,8	3329	5032
	Feminino	472737	33,86	2073,4	2042,5	1958	211,9	44894,3	1637	2692
Idade	<12 anos	35793	2,56	157,0	153	165	37,1	1375,9	80	264
	12 - 19 anos	102287	7,33	448,6	442,5	421	48,8	2383,6	360	603
	20 - 39 anos	623314	44,64	2733,8	2722,5	2861	220,4	48578,5	2208	3364
	40 - 59 anos	441330	31,61	1935,7	1946	1993	150,4	22611,1	1597	2298
	60 e mais anos	192434	13,78	844,0	839,5	898	87,4	7633,8	639	1124
Forma Clínica	Pulmonar	1154134	82,66	5062,0	5046,5	5175	398,8	159040,7	4139	6193
	Extrapulmonar	195417	14,00	857,1	851	884	79,2	6279,5	658	1086
	Pulmonar + Extrapulmonar	44833	3,21	196,6	195	189	22,3	497,1	142	284
Baciloscopia	Positivo	741745	53,12	3253,3	3239	3399	281,9	79444,4	2582	4009
	Negativo	307934	22,05	1350,6	1365	1323	166,3	27655,4	961	1733
	Outros ²	346574	24,82	1520,1	1413	1413	327,1	106990,7	1081	2474

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

Tabela 5b - Casos de tuberculose segundo sorologia para HIV. Brasil, 2015 a 2019.

Variáveis	Categorias	Total	Proporção (%)	Média mensal	Mediana	Moda	Desvio padrão	Variância	Mínimo	Máximo
Todos os casos		365.839	100,0
Sorologia para o HIV*	Positiva	33.746	9,2	562,4	565,5	566	44,9	2018,6	485	668
	Negativa	261.160	71,4	4352,7	4323,5	4027	403,6	162911,4	3422	5349
	Outros ³	70.933	19,4	1182,2	1167	1212	129,9	16880,7	970	1584

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

²Outros: Baciloscopia não realizada, informação em branco ou ignorada, ou não se aplica. ³Outros: Resultados em andamento, informação em branco ou ignorada.

Na análise da Figura 8, a primeira janela correspondente aos dados brutos, na contagem mensal de casos de TB no Brasil, exibiu grande variabilidade e sem identificação consistente da flutuação sazonal. A segunda, apresenta o componente de tendência isolado, com comportamento decrescente de detecção de casos de TB, de 2006 a 2016 no país, seguida, de uma tendência ascendente de 2017 a 2019. Na janela seguinte, o componente sazonal da série demonstrou uma aparente flutuação do diagnóstico mensal de tuberculose no Brasil. Por fim, na última janela apresentou um componente irregular, indicando uma variação aleatória dos casos de TB.

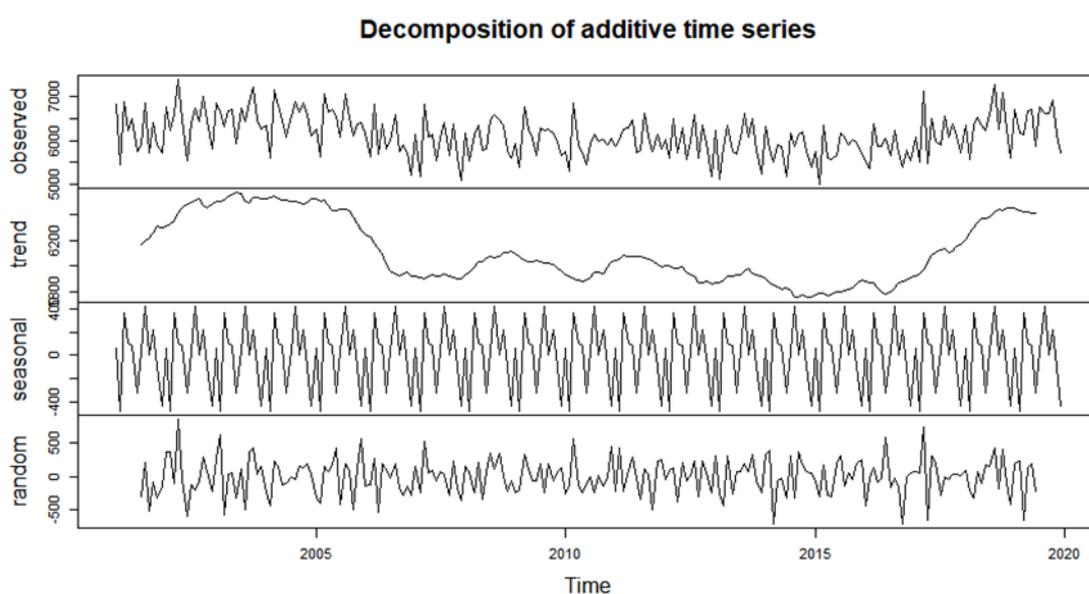


Figura 8 - Decomposição aditiva da série temporal mensal dos casos de tuberculose no Brasil, 2001 a 2019.

A Figura 9 apresenta o *boxplot* comparativo da ocorrência mensal de tuberculose no Brasil, entre 2001 a 2019. A avaliação da Figura 9 evidenciou grande variabilidade mensal da ocorrência dos casos de TB no Brasil, com importante dispersão dos casos e assimetria. Observou-se que a média e o valor mediano foram mais elevados no mês de agosto, quando também se observou maior variabilidade e assimetria positiva na ocorrência dos casos de TB. O segundo mês com maior média e mediana de tuberculose, foi o mês de março, que além de apresentar importante variância, essa assimetria foi considerada negativa. Em fevereiro, verificou-se menor ocorrência de casos de TB, bem como, uma menor variância; seguido de junho e dezembro, quando se mostrou menores variabilidades (Figura 9).

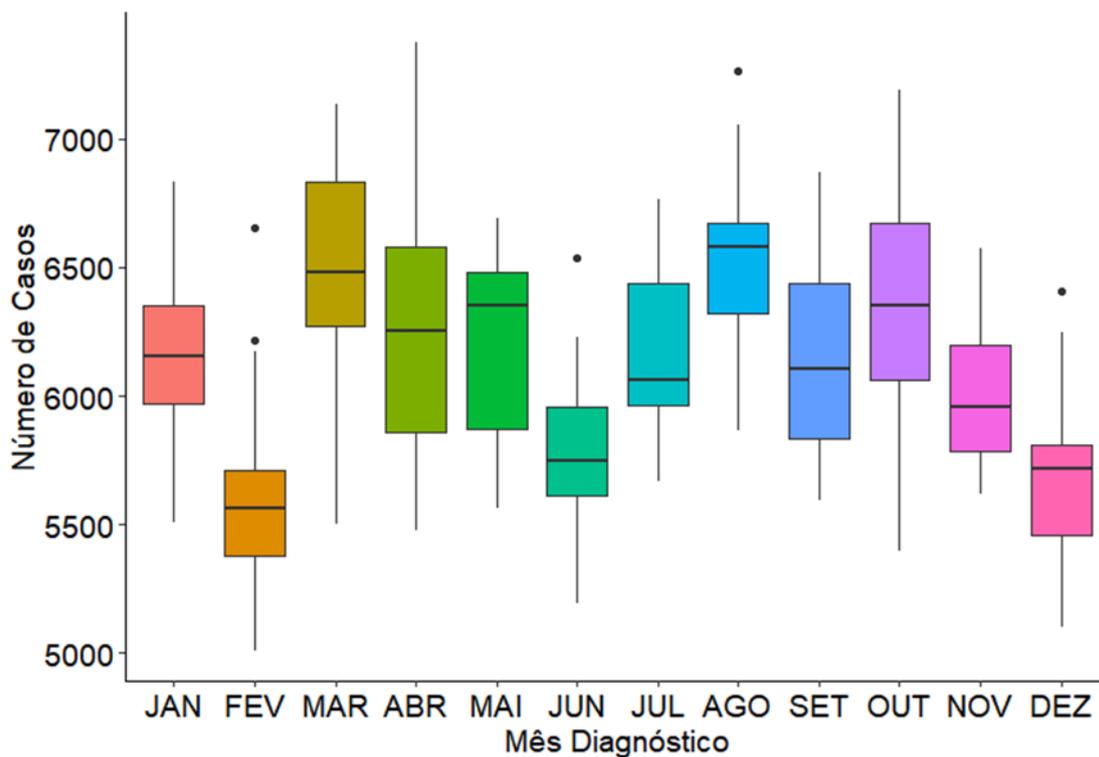
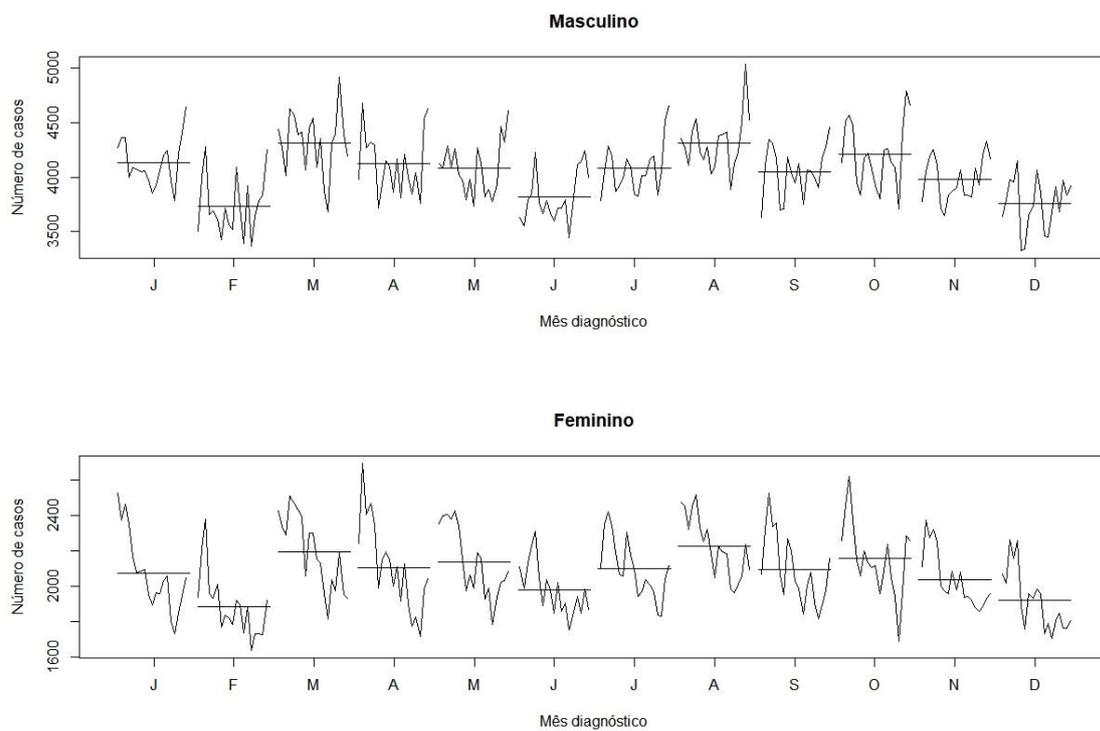


Figura 9 - Box-plot da distribuição mensal dos casos de tuberculose. Brasil, 2001 a 2019.

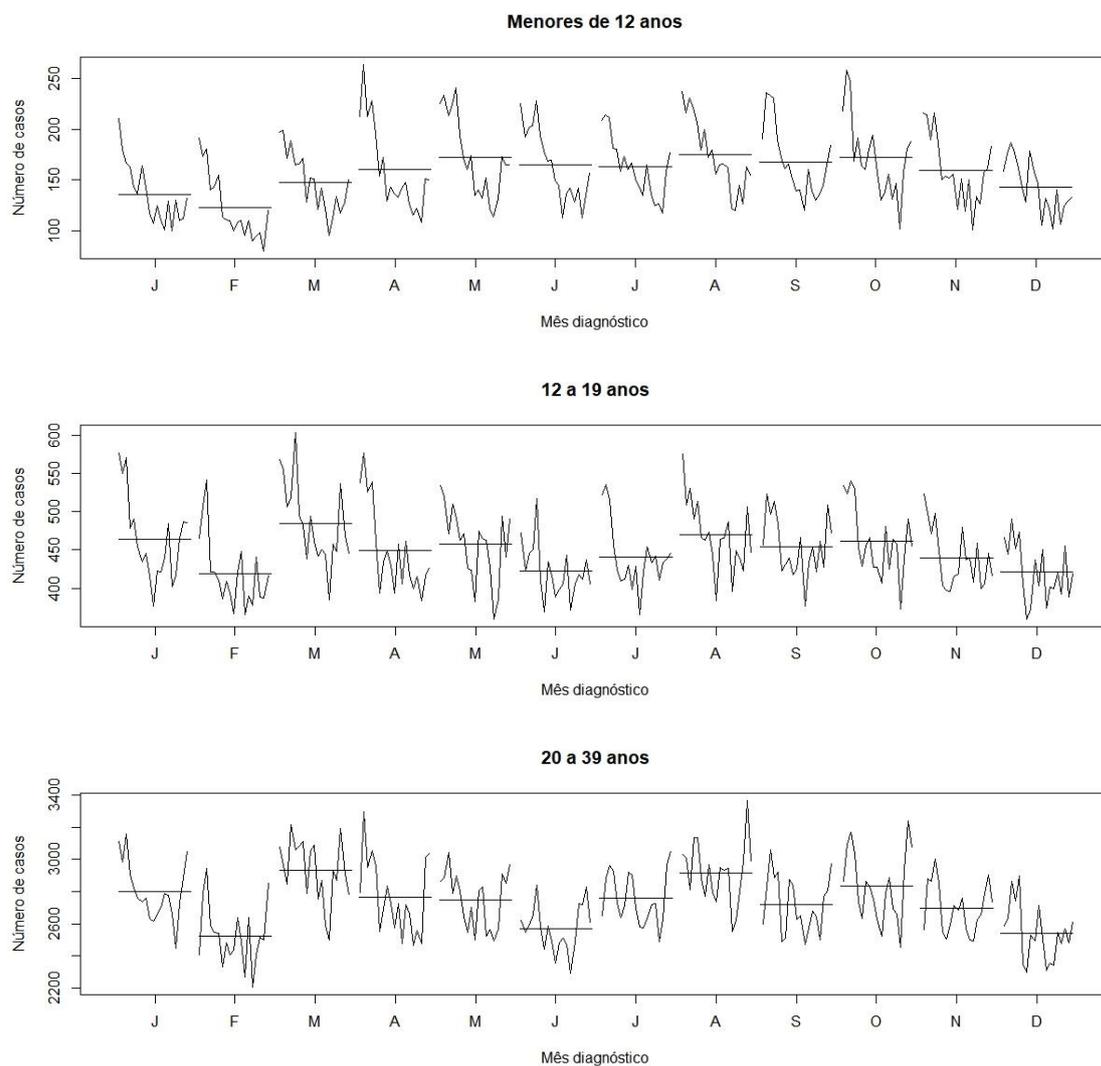
Para explorar visualmente a série temporal dos casos de tuberculose segundo as covariáveis sexo, faixa etária, forma clínica e sorologia para o HIV, elaboraram-se os gráficos do tipo “*monthplot*” para cada uma das variáveis priorizadas. Em todas as categorias analisadas obteve-se a média e variâncias não constantes, indicando não estacionariedade na parte sazonal (Figura 10). Dentre as crianças menores de 12 anos de idade, observou-se que o número médio de casos (traços horizontais) aumentou nos meses de maio a outubro, com menores médias mensais de dezembro a fevereiro, enquanto nos maiores de 60 anos, a elevação média de diagnósticos ocorreu de março a maio, com menores detecções em fevereiro e junho (Figura 10B). Nos demais subgrupos populacionais, ou seja, homens, mulheres, demais faixas etárias, nas formas clínicas e sorologia para o HIV, observou-se padrões sazonais com pico em agosto e março, declínio em fevereiro e dezembro (Figura 10A; 10C e 10D).

Figura 10 - Série temporal dos casos de tuberculose no Brasil, segundo sexo, faixa etária, forma clínica e sorologia para o HIV. Brasil, de 2001 a 2019.

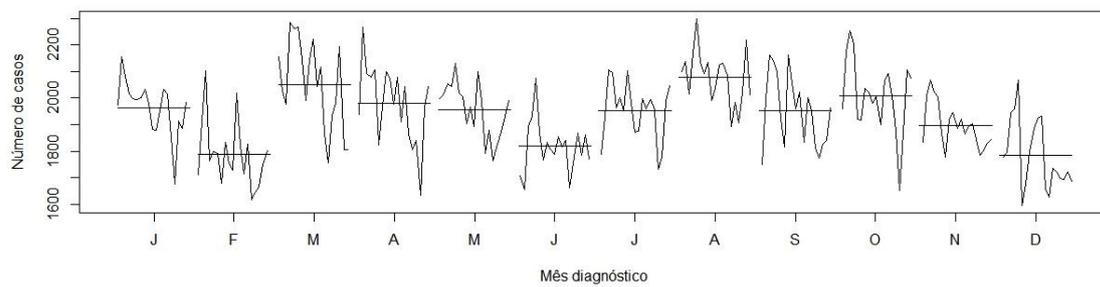
10A - Sexo



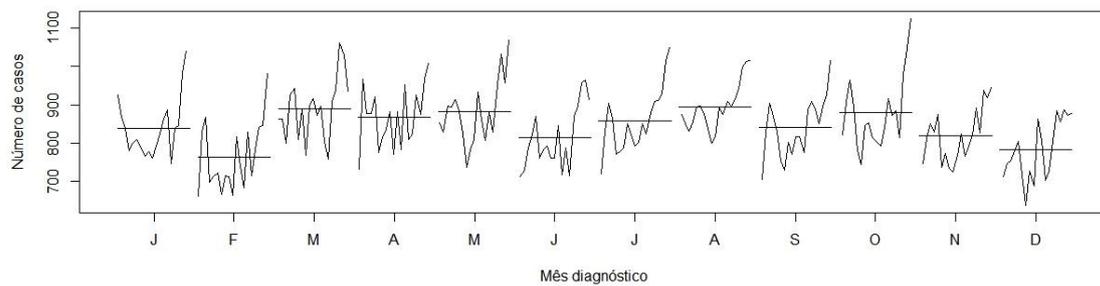
10B – Faixa Etária



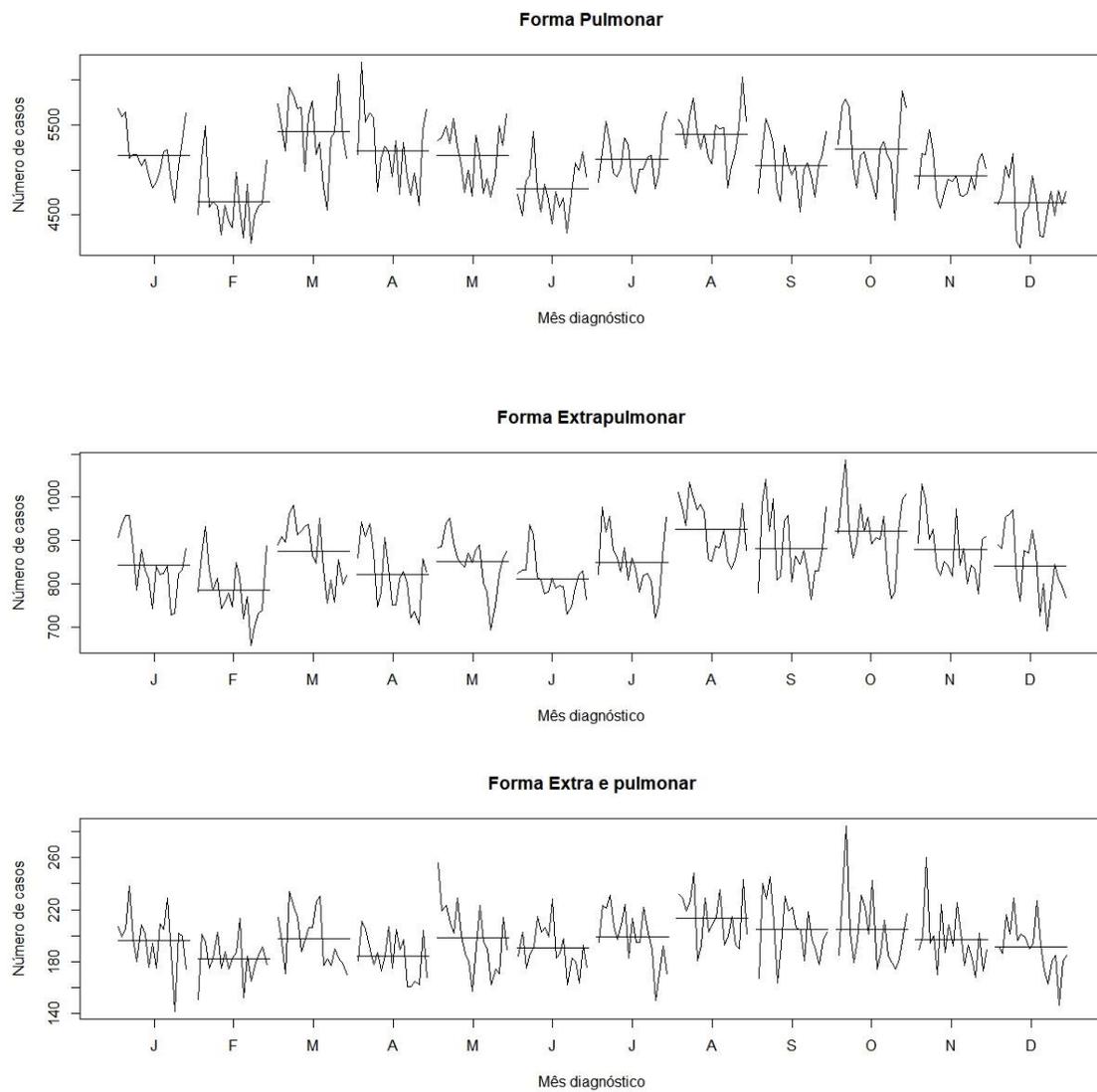
40 a 59 anos



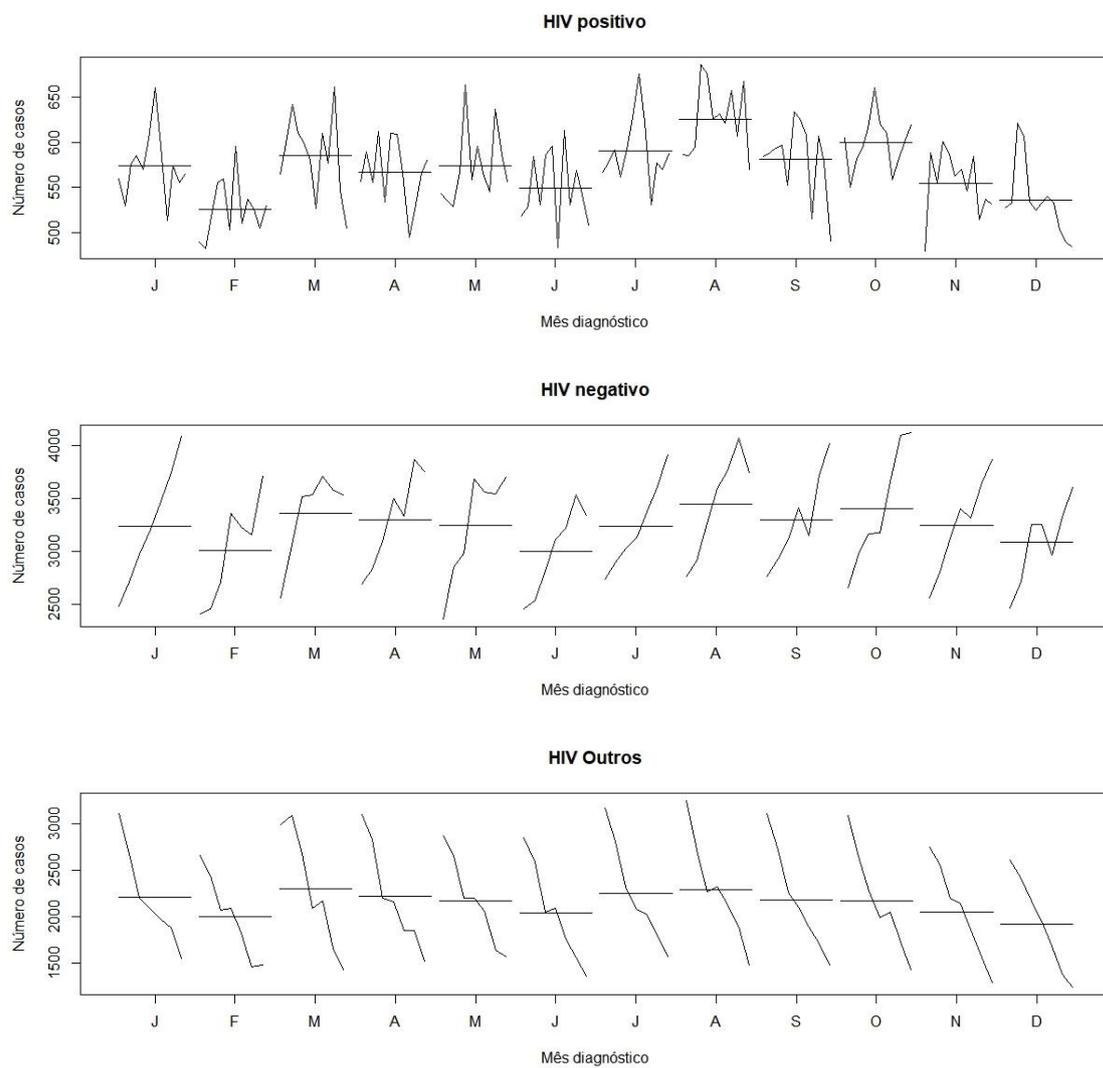
60 anos e mais



10C – Forma Clínica



10D - Sorologia para HIV



No Brasil, a sazonalidade da tuberculose foi identificável entre os homens e mulheres, considerando as diferentes faixas etárias, forma clínica (pulmonar e extrapulmonar) e status sorológico para o HIV. Dentre os casos classificados como TB pulmonar e extrapulmonar, a sazonalidade identificável foi considerada provavelmente, como não presente. O mês com menor ocorrência de TB nas categorias analisadas foi o de fevereiro, e, o mês de agosto, apresentou o maior número de registros de casos. A amplitude média sazonal foi maior de 30,0% na maioria das categorias estudadas, ressalta-se que no grupo de casos em menores de 12 de idade e em mulheres, a amplitude foi 57,6% e 43,6%, respectivamente (Tabela 6).

Tabela 6 - Teste combinado de sazonalidade, mês pico/vale e amplitude sazonal média por sexo, idade, forma clínica e sorologia para o HIV. Brasil, 2001 a 2019.

Variáveis	Categorias	Testes não paramétricos para sazonalidade estável		Teste para a presença de sazonalidade assumindo estabilidade	Teste para sazonalidade evolutiva	Teste combinado de sazonalidade (Sazonalidade identificável)	Mês de pico/vale	Amplitude média sazonal (%)
		Friedman test (valor de p)	Kruskall-Wallis test (valor de p)	(valor de p)	(valor de p)			
Todos os casos Brasil		127,36 (<0,01)	140.6 (<0,01)	37.08 (<0,01)	1,05 (0,4009)	Sazonalidade identificável presente	Agosto/Fevereiro	32,27
Sexo	Masculino	118,36 (<0,01)	136.64(<0,01)	33.40(<0,01)	1,00(0,4592)	Sazonalidade identificável presente	Agosto/Fevereiro	32,49
	Feminino	125,04 (<0,01)	135.31(<0,01)	32.47(<0,01)	1.10(0,3534)	Sazonalidade identificável presente	Agosto/Fevereiro	43,65
Idade	<12 anos	113,38 (<0,01)	123.76(<0,01)	29.98 (<0,01)	1.15 (0,3113)	Sazonalidade identificável presente	Maio/Fevereiro	57,64
	12 - 19 anos	72,39 (<0,01)	78.72 (<0,01)	11.14 (<0,01)	0.826(0,6678)	Sazonalidade identificável presente	Agosto/Fevereiro	32,87
	20 - 39 anos	119,83 (<0,01)	137.40(<0,01)	33.43 (<0,01)	1.07 (0,3788)	Sazonalidade identificável presente	Agosto/Fevereiro	32,33
	40 - 59 anos	113,01(<0,01)	128.92(<0,01)	30.36(<0,01)	0.942 (0,5283)	Sazonalidade identificável presente	Agosto/Fevereiro	32,57
Forma Clínica	60 e mais anos	101,72(<0,01)	109.34(<0,01)	20.09(<0,01)	1.152 (0,3050)	Sazonalidade identificável presente	Março e Agosto/Fevereiro	33,03
	Pulmonar	130,48(<0,01)	144.61(<0,01)	37.57(<0,01)	0.861(0,6263)	Sazonalidade identificável presente	Agosto/Fevereiro	32,89
	Extrapulmonar	97,97(<0,01)	112.50(<0,01)	20.67(<0,01)	0.692(0,8166)	Sazonalidade identificável presente	Agosto/Fevereiro	34,02
HIV*	Pulmonar + Extrapulmonar	53,85(<0,01)	54.73(<0,01)	6.85(<0,01)	0.771(0,7321)	Sazonalidade identificável provavelmente não presente	Agosto/Fevereiro	35,48
	Positivo	70,37(<0,01)	79.54(<0,01)	16.65(<0,01)	0.5654 (0,8535)	Sazonalidade identificável presente	Agosto/Fevereiro	31,95
	Negativo	82,16 (<0,01)	89.73(<0,01)	22.18(<0,01)	0.92 (0,5229)	Sazonalidade identificável presente	Agosto/Fevereiro	28,90
	Outros ²	72,62(<0,01)	82,38(<0,01)	19,04(<0,01)	15.523 (0,1217)	Sazonalidade identificável presente	Agosto/Fevereiro	40,66

* Período de 2013 a 2019

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

6 – DISCUSSÃO

A discussão será realizada segundo cada um dos três objetivos do trabalho e apresentados a seguir:

6.1 - CAPÍTULO I - ANALISAR A SAZONALIDADE NA OCORRÊNCIA DA TUBERCULOSE NO DISTRITO FEDERAL-BRASIL, NO PERÍODO DE 2001 A 2019.

O Brasil pertence ao grupo de países com alta carga da doença, tanto pelo número de casos de TB, como pela associação TB e HIV. Em 2019, enquanto o país apresentou uma incidência de 37,1 casos por 100.000 habitantes, o Distrito Federal assinalou uma incidência de 11,35/100.000 habitantes, sendo a segunda capital com a menor taxa de incidência de TB no país e a menor da região Centro-Oeste. Ou seja, essa incidência é muito próxima à meta de redução global da doença proposta pela Organização Mundial de Saúde (BRASIL, 2021; WHO, 2021), que é de 10 casos/100.000 habitantes. Considerando esse cenário dispare, de país de alta carga de doença, a distribuição dos casos entre o sexo, faixa etária, raça/cor e apresentação clínica seguem similares aos achados regionais e nacional (BRASIL, 2021).

A sazonalidade da TB tem sido registrada mundialmente, e considerada consistente frente às diferentes cargas da doença TB (TEDIJANTO et al., 2018). No hemisfério norte a sazonalidade da TB foi identificada, com relatos de picos de notificação da TB nos meses de março a agosto, na temporada primavera/verão; e uma queda na identificação do agravo entre outubro e fevereiro, temporada de outono/inverno na região. No hemisfério sul, os padrões sazonais relatados reportam uma maior ocorrência dos casos de TB entre agosto e dezembro, período que compreende o inverno e a primavera. E a menor detecção dos casos, nos meses de março a julho, caracterizados pelas estações do outono e inverno nessa região (SANTOS et al., 2012; TEDIJANTO et al., 2018). Apesar de a sazonalidade da TB ter sido relatada em muitos trabalhos, os resultados não mostram uma distribuição semelhante no mundo (SANTOS et al., 2012; TEDIJANTO et al., 2018). Essa insuficiência torna-se mais relevante nas regiões próximas à linha do equador, onde as estações anuais não são bem definidas, e, portanto, as evidências da sazonalidade da TB têm sido contraditórias (JAGANATH et al., 2019; SANTOS et al., 2012; TEDIJANTO et al., 2018; WAH et al., 2014). Nesta casuística, os meses de abril, agosto e setembro apresentaram um número crescente de casos novos de

TB, assim como, um registro menor em novembro e dezembro. Provavelmente, essa queda na identificação dos casos de TB, refletem muito mais lacunas na implementação de ações programáticas pelos serviços de saúde, do que uma diminuição da circulação do agente infeccioso no Distrito Federal.

Na série histórica de 19 anos da vigilância epidemiológica dessa enfermidade, foi observado pico no diagnóstico de TB em agosto, com diminuição mais pronunciada da detecção dos casos nos meses de novembro e dezembro, com uma amplitude sazonal anual média de 30,0%. Essa amplitude está muito próxima à encontrada nos EUA com 33,6% (LIAO et al., 2012) e Países Baixos – 29,2% (KORTHALS ALTES et al., 2012). TEDJANO et al. (2018), calcularam a amplitude sazonal padronizada a partir de 34 estudos em revisão sistemática e identificaram uma média de 17,1% (variação: 2,7 a 85,5%) após a ponderação pelo tamanho da amostra de cada trabalho.

Em análise trimestral, no período 2003/2012, foi identificado no Distrito Federal uma maior ocorrência de tuberculose no inverno (FERNANDES et al., 2017). O presente estudo com uma série histórica maior, nível de desagregação mensal, também identificou sazonalidade no inverno a partir da decomposição com X-13. Apesar do resultado observado, significativo à nível de 1% (sazonalidade estável) e considerada presente (assumindo a estabilidade), a sazonalidade móvel não foi presente quando avaliada ao nível de significância de 5,0%, bem como, não foi identificável após a combinação dos testes empregados. Ressalta-se que o modelo aqui empregado verificou os efeitos de calendário (ano bissexto, páscoa e dias úteis).

O Distrito Federal está localizado em uma área intertropical, onde estudos anteriores também não revelaram um forte padrão sazonal (JAGANATH et al., 2019; WAH et al., 2014). Entretanto, cabe ressaltar que os estudos nessa região ainda são escassos e exprimem contradições; enquanto na Austrália e na Índia, que são áreas mais próximas do equador, não mostraram presença de TB considerando a sazonalidade (MACLACHLAN; LAVENDER; COWIE, 2012; NARULA et al., 2015). Também, nos Estados Unidos não foi identificada diferença na sazonalidade, quando estratificada pela latitude (CHEN et al., 2012; WILLIS et al., 2012). Já em Macapá, cidade da região amazônica brasileira, foi identificado maior ocorrência da TB nos meses entre dezembro e junho, período que coincide com as chuvas do chamado inverno amazônico (GIACOMET et al., 2021a).

Tais achados podem estar ancorados na condição do Distrito Federal mostrar menor variabilidade na aglomeração humana, bem como, existe uma relativa estabilidade no clima e nos níveis de radiação solar. O clima do Distrito Federal é o tropical com estação seca (Aw - climática de Köppen-Geiger), com temperaturas médias mensais superiores a 22°C e precipitação média de 1.400 milímetros anuais, concentradas entre os meses de outubro a abril. Durante a estação seca (maio a setembro), os níveis de umidade relativa do ar reduzem, podendo alcançar valores inferiores a 30,0%. Apesar de o DF, não registrar média mensais de temperatura muito baixas, os meses de junho até meados de agosto, a população enfrenta importante mudança térmica, particularmente, com noites frias e intenso calor durante o dia, sendo que no auge da tarde, a umidade pode cair para menos de 17,0%(CODEPLAN, 2018).

Vale ressaltar que níveis de umidade muito baixos na estação seca, agridem as mucosas respiratórias, aumentando a suscetibilidade à manifestação de doenças respiratórias agudas (MENDY et al., 2019). As consequências de infecções virais respiratórias agudas em indivíduos infectados pelo bacilo de Koch, não foram bem estudadas até o momento, entretanto, os relatos apontam uma influência negativa da infecção pelo vírus influenza A, antes ou durante a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*, aumentando significativamente a suscetibilidade dos hospedeiros ao adoecimento por TB (FLÓRIDO et al., 2013; REDFORD et al., 2014; RING et al., 2019). Por sua vez, essa maior procura pelos serviços de saúde em decorrência das afecções respiratórias pode estar impulsionando o pico de diagnóstico no mês de agosto no Distrito Federal, uma vez que faz parte do protocolo de triagem para TB, os sintomáticos respiratórios.

Ao interpretar os resultados nessa casuística, algumas limitações podem ser apontadas. Primeiro, utilizou-se os dados oficiais com bases secundárias, ressaltando-se que se trata de uma fonte de dados do Ministério da Saúde do Brasil sobre tuberculose, e que está sujeita à subnotificação da enfermidade. Segundo, não foram incorporados no presente estudo ajustes que pudessem mitigar a influência do tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico do caso. Terceiro, no presente estudo a sazonalidade da incidência de TB não foi estratificada segundo faixa etária, infecção HIV, forma clínica, sendo recomendado a expansão do presente trabalho com a exploração dessas variáveis.

Ressalta-se que a diminuição na detecção dos casos nos meses de novembro a dezembro no DF, podem refletir a redução do comportamento da população na busca de serviços de saúde, particularmente, pela redução do acesso, ou seja, a baixa disponibilidade de serviços de saúde nos meses em que ocorrem férias, reforçando a importância de aprofundamento da investigação sobre o(s) mecanismo(s) envolvendo a sazonalidade da tuberculose no Distrito Federal.

6.2 - CAPÍTULO II - ANÁLISE DA SAZONALIDADE DA TUBERCULOSE NAS CAPITAIS BRASILEIRAS E DISTRITO FEDERAL, BRASIL, NO PERÍODO DE 2001 A 2019.

Utilizando-se dos dados de notificação compulsória de 19 anos, esse estudo avaliou a ocorrência de sazonalidade no comportamento epidemiológico da tuberculose em grupos de capitais e o Distrito Federal, considerando a carga da doença, os indicadores socioeconômicos e o clima, com finalidade de detectar sazonalidade da tuberculose em distintos cenários de um país do hemisfério sul.

Neste estudo, considerou-se que o clima e as estações são distintos, mas também se observou que os picos de diagnóstico de TB intra-anual nos cinco grupos analisados não são coincidentes no Brasil. Embora o grupo A (clima tropical, quente e úmido com verão seco) tenha apresentado pico de TB em março e agosto, nas capitais do grupo B (clima tropical, período de seca curto) ele ocorreu em março; no grupo C (estações chuvosas e secas bem definidas), em agosto; o grupo D (clima subtropical - temperado), nos meses de março, agosto e outubro e; o grupo E (clima tropical úmido sem estação seca definida), de março a agosto. Com relação à comparação da sazonalidade da TB na literatura, ressalta-se que, nas regiões temperadas, o pico de notificação de TB ocorreu nos meses de abril a julho (DENHOLM, 2020; TEDIJANTO et al., 2018), e nos países semitropicais (clima variando de tropical a temperado) como Índia (KUMAR et al., 2014; NARULA et al., 2015), Paquistão (BUTT et al., 2021) e Camarões (ANE-ANYANGWE et al., 2006), a notificação de TB foi elevada de julho a setembro (ANDREWS et al., 2020; NARULA et al., 2015), não coincidindo com os achados nas capitais brasileiras e no Distrito Federal, sugerindo que a sazonalidade do clima pode não ser o fator explicativo mais relevante na sazonalidade da TB encontrada nas capitais brasileiras.

A dinâmica do funcionamento dos serviços de saúde e de fatores socioeconômicos associados à dinâmica de adoecimento por TB, implica na distribuição da carga e

transmissão da doença (ARAGÃO et al., 2021; CHARLES et al., 2021; PEDRO; OLIVEIRA, 2013), ou seja, em diferentes países, o processo de produção da enfermidade se encontra intimamente relacionado com as condições de vida (moradia, saneamento, educação e renda) e de saúde (HIV, diabetes), sendo que as chances de desenvolver TB em favelas urbanas chegam a ser cinco vezes maiores do que em áreas socialmente mais abastadas (NOYKHOVICH; MOOKHERJI; ROESS, 2019) e também ligadas a outras situações de baixa imunidade. Neste estudo, avaliou-se o comportamento sazonal da TB, mas os achados indicaram que o comportamento epidemiológico sofre influência de outros fatores além das características climáticas indicadas na literatura.

Na apreciação visual das séries temporais referentes aos grupos A, B, C e D, observaram-se múltiplos picos de incidência no diagnóstico de TB com variações ao longo do ano que parecem relacionados com festividades, recesso escolar e férias dos trabalhadores e que, por sua vez, provocam alterações no funcionamento dos serviços de saúde, levantando a hipótese de que o componente da sazonalidade da notificação pode estar relacionada com a oportunidade de diagnóstico da TB, ou seja, parece que o funcionamento dos serviços de saúde influencia a série temporal e o diagnóstico da TB nessas localidades (ALTIZER et al., 2006; MARTINEZ, 2018). O pico de casos de TB em março, por exemplo, pode ter relação com a festa de carnaval no Brasil que ocorre comumente em fevereiro, reduzindo o número de dias úteis deste mês, o que pode explicar a escassez de notificações em fevereiro e maior notificação de TB em março. Adicionalmente, o pico de TB em agosto pode ter sido impulsionado pelas férias escolares em julho no país. Outros estudos apontam que a procura por cuidados de saúde varia conforme a época do ano em virtude do próprio funcionamento e do acesso aos serviços, o que deve afetar o diagnóstico das pessoas suspeitas de TB (ALTIZER et al., 2006; ANDREWS et al., 2020; GASHU et al., 2018; SOETENS; BOSHUIZEN; KORTHALS ALTES, 2013). Outro aspecto do pico de diagnóstico de TB em agosto (pelo menos nos grupos C e D) pode ser atribuído à sazonalidade das doenças de transmissão respiratórias que influencia a modulação do sistema imunológico humano desencadeando achados clínicos similares aos da TB e favorecendo o incremento da triagem para TB em contextos de manifestação da tosse (LIU; ZHAO; ZHOU, 2010; MARTINEZ, 2018; TEDIJANTO et al., 2018; WALAZA et al., 2020). Em resumo, nos meses de março e agosto, nesta casuística, houve um aumento no diagnóstico da TB, e isso pode ser atribuído ao

funcionamento dos serviços de saúde e não às questões sazonais inerentes ao agente infeccioso em estudo.

No grupo E (Manaus e Belém), diferentemente dos demais grupos estudados nessa casuística, identificou-se um padrão sazonal “semestral” sem picos oscilando ao longo do ano. Cabe ressaltar que tais localidades têm características climáticas similares e as maiores incidências da TB (> 100 casos/100 mil habitantes)(MORAES et al., 2005; SOUZA et al., 2016; SOUZA, 2019). Observou-se nesse grupo que, mesmo nos meses de menor detecção de TB, a incidência da doença foi elevada em relação às demais capitais brasileiras e o Distrito Federal, além de mostrar crescimento de casos de TB na totalidade do período analisado(SOUZA, 2019). Além disso, nessas capitais, apesar de não apresentarem período de seca definido, registraram oscilações semestrais no índice de pluviosidade (MORAES et al., 2005; SOUZA et al., 2016), e a análise da sazonalidade demonstrou maior detecção de TB em período com menor pluviosidade na região, assim como, detecções mais baixas no período com maiores índices de chuva. Este achado justifica a necessidade de investigar o papel da umidade relativa do ar no aumento potencial de transmissão aérea de agentes infecciosos em função da persistência de gotículas com bacilos no ambiente (ANE-ANYANGWE et al., 2006; GASHU et al., 2018; KUMAR et al., 2014), o que pode estar influenciando o padrão sazonal da TB nessas localidades. Outra questão importante levantada pela literatura se refere à possibilidade de a sazonalidade ser mais robusta em locais ou períodos com maior carga de TB (ANDREWS et al., 2020; BRAS et al., 2014; CHARLES et al., 2021), o que poderia estar corroborando o achado observado neste grupo.

Quanto ao grupo C, identifica-se que é provável a presença de um padrão sazonal com picos de TB em março (chuvoso) e agosto (seca), além de padrão sazonal significativo (teste de sazonalidade estável e estabilidade da série temporal), embora sem significância no teste de sazonalidade combinada. Cabe ressaltar que esse grupo trata de capitais com as menores cargas da TB no país e com certa estabilidade na detecção da doença no período estudado. Adicionalmente, a situação socioeconômica desse grupo de capitais desponta como um dos melhores IDH do Brasil (IBGE, 2020), sendo uma região central do Brasil que registra mais horas de sol ao dia, baixa umidade, além de menor densidade populacional, fatores que sabidamente concorrem para a redução da disseminação da TB (BALCELLS et al., 2017; FERNANDES et al., 2017; WU et al.,

2018). Por sua vez, os picos de diagnósticos identificados nesse grupo também parecem estar refletindo o comportamento de procura por atendimento em saúde, bem como o funcionamento do serviço, uma vez que os picos encontrados ocorreram em março (mês após o período com poucos dias úteis e festividade cultural nacional) e agosto (mês após período de férias escolares no país). Provavelmente, todos esses fatores estão envolvidos no comportamento sazonal da TB identificado no Grupo C e, talvez, em função disso, seria necessário ampliar o tempo de observação para obter maior compreensão do padrão sazonal da TB nessas capitais.

Identificou-se, ainda, uma grande amplitude sazonal de 40,7% nas capitais do grupo C (clima equatorial), enquanto no grupo D (clima subtropical) a amplitude sazonal encontrada foi de apenas 18,0%. Tais resultados estão de acordo com achados divergentes da literatura sobre a possível existência da relação entre latitude e sazonalidade da incidência de TB (KUMAR et al., 2014; MACLACHLAN; LAVENDER; COWIE, 2012; NARULA et al., 2015; THORPE et al., 2004; WILLIS et al., 2012).

A dinâmica do funcionamento dos serviços de saúde parece moldar os padrões sazonais da TB nas localidades estudadas e, por sua vez, esse funcionamento depende da forma como as unidades de saúde são utilizadas, tanto pelos indivíduos que procuram por cuidados quanto pelos profissionais que os conduzem dentro das Redes de Atenção à Saúde (RAS) (DE FREITAS QUINTERO et al., 2018). Assim, o nível de implementação de RAS determina a acessibilidade do usuário que vai desde a disponibilidade das ferramentas diagnósticas, laboratoriais, da assistência até o uso dos serviços como o acesso à linha do cuidado à pessoa com suspeita ou diagnosticada com TB. Lembrar a condição da própria doença, que pode levar até um ano para se desenvolver (TEDIJANTO et al., 2018), e essa condição de cronicidade pode afastar a busca pela investigação diagnóstica de forma precoce. Dentro desse contexto, a aplicação prática do estudo de sazonalidade em regiões tropicais, como aqui analisado, pode permitir a identificação de barreiras de acesso aos serviços de saúde e, conseqüentemente, rever processos de trabalho que busquem soluções de melhoria do acesso à população com TB.

Apesar da importante contribuição do estudo para investigar a sazonalidade da TB nas regiões tropicais, existem algumas limitações. Por exemplo, embora haja uma coordenação nacional com comando único das normativas assistenciais, padronização de medicamentos e exames laboratoriais ofertados de forma gratuita no país, o nível

assistencial dos programas de saúde não é igual nas diferentes capitais, uma vez que alguns serviços apresentam maior facilidade diagnóstica, laboratorial e assistencial. Outra questão importante trata da completude do banco de dados, além da existência de diferentes climas e uma diversidade econômica e social. Cabe lembrar, ainda, os vários mecanismos biológicos apontando que a sazonalidade pode ser impactada por interações patógeno-hospedeiro, mudanças sazonais no comportamento social do hospedeiro, movimentos migratórios, do contato com TB, além da presença dos agentes infecciosos no ambiente e mudanças nas defesas imunológicas do hospedeiro (ALTIZER et al., 2006; MARTINEZ, 2018). Ressalta-se que mesmo existindo sazonalidade na incidência da TB, o ponto central foi a organização do serviço para atender às demandas, o peso dos indicadores socioeconômicos e carga da doença, e, não necessariamente ao clima, implicado no adoecimento por TB. E, por fim, sugere-se aprofundar a investigação da sazonalidade da TB no Brasil, estratificando casos por faixa etária, sexo, sorologia para o HIV e forma clínica da doença, uma vez que esses recortes podem auxiliar na compreensão da reativação versus exposição recente na definição do padrão sazonal da TB, especialmente, em face das mudanças ambientais de longo prazo causadas pelo aquecimento do clima e eventos complexos como El Niño e Oscilação do Sul.

6.3 - CAPÍTULO III - SAZONALIDADE E O DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE NO BRASIL, SEGUNDO SEXO, FAIXA ETÁRIA, FORMA CLÍNICA E SOROLOGIA PARA O HIV, ENTRE 2001 E 2019.

Nesta casuística, foi identificado que a tuberculose se apresenta de forma sazonal no Brasil, particularmente, com notificações mais elevadas nos meses de março e agosto, e, queda entre novembro a fevereiro, além do mês de junho, com amplitude sazonal média de 32,3%. Considerando os subgrupos populacionais, identificou-se que os padrões sazonais anuais do país, não variaram por sexo, forma clínica da doença e status sorológico para o HIV. Detectaram-se um padrão de sazonalidade diferente entre os menores de 12 anos, bem como, uma maior amplitude sazonal média. Neste sentido, o estudo da sazonalidade da tuberculose no país, reforçou a hipótese de que em países sem grande variabilidade climática ao longo do ano, como o Brasil, a sazonalidade do clima pode não ser o fator explicativo mais relevante da sazonalidade da TB (ALTIZER et al.,

2006; CHINPONG et al., 2022; GASHU et al., 2018; MARTINEZ, 2018), como observado por outros autores.

Cabe ressaltar, que a maioria dos estudos no mundo, tem mostrado um pico sazonal na primavera/verão e um decréscimo no outono/inverno (TEDIJANTO et al., 2018); e, no Brasil, o pico assinalado foi no mês de agosto (período de inverno) e decréscimo nos meses de novembro a fevereiro, que é um período chuvoso na maior parte do país (ALVARES et al., 2013). Em regiões temperadas, o mês de pico de notificação de TB foi identificado na primavera e/ou início do verão (DENHOLM, 2020; TEDIJANTO et al., 2018); nos países semitropicais (clima tropical a temperado) como Índia (KUMAR et al., 2014; NARULA et al., 2015), Paquistão (BUTT et al., 2021) e Camarões (ANE-ANYANGWE et al., 2006) mostraram que a notificação de TB foi elevada no verão. Na Tailândia, país com clima predominante tropical, a variação sazonal, tanto da incidência de TB quanto da mortalidade, atingiram o pico no início de cada ano civil e diminuíram com flutuação ao final do ano, e, o pico anual de TB no inverno (CHINPONG et al., 2022). Esse achado coincide com um dos picos encontrados no Brasil, que foi no mês de agosto, estação de inverno no país. Enfim, foi possível observar que o aumento de notificações de TB em março e agosto no Brasil, pode estar refletindo o fechamento das unidades de saúde no período do carnaval brasileiro, no mês de fevereiro; bem como, coincide com o período de férias escolares em julho, protelando o diagnóstico de TB para o mês seguinte aos eventos.

Ao avaliar o padrão sazonal da TB segundo o sexo, no Brasil, não foram identificadas diferenças na ocorrência mensal da tuberculose entre homens e mulheres, observando-se um aumento e queda dos casos mensais de TB, na série histórica, semelhantes ao encontrado para o conjunto do país. Ressalta-se que a amplitude sazonal média da TB no Brasil foi maior nas mulheres, alcançando 43,6%, enquanto, nos homens, 32,5%. Na Alemanha, China e EUA também foram identificadas diferenças na amplitude sazonal média da tuberculose entre homens e mulheres, no entanto, tais achados não foram considerados significativos (CHARLES et al., 2021; LI et al., 2013; WILLIS et al., 2012).

No presente estudo investigou-se a presença da sazonalidade na tuberculose segundo a forma clínica, sendo considerado identificável para a forma pulmonar e extrapulmonar analisadas isoladamente; e, provavelmente, não identificável quando se

estuda os casos de TB com associação pulmonar e extrapulmonar. O padrão sazonal identificado segundo as forma clínicas estudadas foi semelhante ao identificado para o conjunto do país, e, não se mostrou consistente com o padrão detectado em outros estudos para TB em outros países (BRAS et al., 2014; CHARLES et al., 2021; DOUGLAS; ALI; BAKHSHI, 1998; KUMAR et al., 2014; LI et al., 2013; LUQUERO et al., 2008; MANABE; TAKASAKI; KUDO, 2019; MARGALIT; BLOCK; MOR, 2016; MOOSAZADEH et al., 2014; TOP et al., 2013; WILLIS et al., 2012).

No Brasil, a investigação da sazonalidade da TB nos coinfectados com HIV foi realizada entre 2015 a 2019. Esse período foi selecionado, em função do melhor percentual de cobertura do teste HIV entre pessoas com TB ($\geq 70,0\%$). Na análise, não foi encontrada diferença no padrão sazonal da TB, seja no grupo soropositivo e/ou soronegativo para o HIV, bem como, a sazonalidade foi identificável nos dois subgrupos. Contudo, a amplitude sazonal foi maior nos casos coinfectados pelo HIV (31,9%) *versus* status sorológico negativo para o HIV (28,9%). A literatura científica relaciona taxas de progressão mais rápidas para TB ativa em indivíduos HIV, bem como, em infecção recente (VERONESI; FOCACCIA, 2015), porém, as diferenças observadas foram modestas na presente casuística e em outras regiões do mundo (ÁLVARO-MECA et al., 2016; ANDREWS et al., 2020; BALLIF et al., 2018; LIU et al., 2015), sugerindo que este não seja um fator importante na sazonalidade na ocorrência da tuberculose no Brasil.

Nesta casuística a sazonalidade foi identificável considerando todas as faixas etárias, porém, observou-se um padrão sazonal nos casos de TB em menores de 12 anos, divergente dos demais recortes populacionais. Por um lado, nas demais faixas etárias foi observada a ocorrência de TB em dois picos sazonais, um no mês de agosto e o outro, em março, além disso, houve uma queda da detecção de novembro a fevereiro; por outro, nas crianças <12 anos, identificou-se um padrão sazonal "semestral" da enfermidade. Observou-se maior quantitativo de notificações mensais de TB, de maio a outubro e redução nos meses de novembro a março em <12 anos. Adicionalmente, a magnitude da sazonalidade da TB foi maior, alcançando 57,6% nos <12 anos, sendo 1,7 vezes maior do que a amplitude sazonal identificada nos casos de doentes com idade ≥ 60 anos. Na China, Índia e na Cidade do Cabo, crianças de 0 a 14 anos mostraram maior variação sazonal quando comparados com os adultos (ANDREWS et al., 2020; THORPE et al., 2004; WUBULI et al., 2017). Nos Estados Unidos, as crianças <5 anos tiveram a

sazonalidade da TB, quase quatro vezes maior em relação às idades mais avançadas (WILLIS et al., 2012). No Japão, as faixas etárias de 0 a 4 e de 5 a 14 anos, não mostraram variação sazonal significativa (MANABE; TAKASAKI; KUDO, 2019), além disso, na Alemanha não foi verificada diferença clara na sazonalidade da TB, considerando as diferentes faixas etárias (CHARLES et al., 2021). Relatos da literatura apontam que a sazonalidade da TB em crianças está mais relacionada a uma exposição recente, enquanto, a ocorrência em idosos, pode refletir uma reativação da doença (ANDREWS et al., 2020; PADBERG; BÄTZING-FEIGENBAUM; SAGEBIEL, 2015; TEDIJANTO et al., 2018). Os achados entre <12 anos sinalizam para uma exposição recente como um importante fator que influencia no desenvolvimento da TB nessa faixa etária, merecendo estudos que possam aprofundar tal hipótese. Enfim, para o contexto do Brasil, em relação ao gênero, forma clínica e o status sorológicos para o HIV, o padrão sazonal da TB encontrado parece estar relacionado a festividades do carnaval, recesso escolar e férias dos trabalhadores, provocando alterações no funcionamento e do acesso dos doentes de TB aos serviços de saúde.

Ao interpretar os resultados nesta casuística, algumas limitações podem ser apontadas. Primeiro, utilizou-se os dados oficiais com bases secundárias, ressaltando-se que se trata de uma fonte de dados do Ministério da Saúde do Brasil sobre tuberculose, e que está sujeita à subnotificação da enfermidade. O nível assistencial do programa não é igual no país; os acessos aos serviços de saúde são diversos; a oferta laboratorial nos maiores centros também difere; embora, haja uma coordenação nacional com comando único das normativas assistenciais, existe uma padronização de medicamentos e de exames laboratoriais ofertados de forma gratuita em todo país. Cabe lembrar ainda, os vários mecanismos biológicos apontando que a sazonalidade pode ser impactada por interações patógeno-hospedeiro, mudanças sazonais no comportamento social do hospedeiro, do contato com TB, além da presença dos agentes infecciosos no ambiente e mudanças nas defesas imunológicas do hospedeiro. E por fim, sugere-se aprofundar na investigação da sazonalidade da TB no país, em especial em <12 anos, recorte que demonstrou no presente estudo, guardar um potencial de auxiliar na compreensão da reativação x exposição recente na definição do padrão sazonal da TB.

7 - CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da análise da sazonalidade na ocorrência da tuberculose no Distrito Federal - Brasil (Objetivo 1), verificou-se que não foi observada sazonalidade identificável da TB. Observou-se alguns picos de incidência da TB em alguns meses, mostrando uma relevância da sazonalidade no nível local, refletido nos padrões de acesso, no tempo gasto desde o início dos sintomas até a elucidação diagnóstica da enfermidade. Neste sentido, o componente da sazonalidade pode subsidiar com informações úteis ao processo decisório, na medida em que fatores sazonais são relevantes para o planejamento de curto e médio prazo, bem como, para a operacionalização das estratégias de controle da TB, e ao mesmo tempo, permite aos gestores uma vigilância mais acurada dos casos considerando os meses de pico da TB no Distrito Federal.

O objetivo 2 do presente trabalho, investigou a sazonalidade da tuberculose nas capitais brasileiras e Distrito Federal de 2001 a 2019, considerando a carga da doença, os indicadores socioeconômicos e o clima, em distintos cenários de um país do hemisfério sul. Essa etapa do estudo identificou padrões sazonais no diagnóstico da TB, cujos resultados indicaram que o clima pode não ser o fator subjacente mais relevante na sazonalidade encontrada da TB nessas localidades. Entretanto, a oferta e/ou procura por serviços de saúde, provavelmente, são importantes impulsionadores das características da sazonalidade da TB nestas capitais.

A investigação da sazonalidade da TB no Brasil, considerando o objetivo 3, foram estratificados os casos de TB por faixa etária, sexo, forma clínica e sorologia para o HIV, além da análise para a totalidade do país. Foi identificado que a tuberculose se apresentou de forma sazonal no Brasil, com apresentação de dois picos – nos meses de agosto e março, e redução na detecção de casos de novembro a fevereiro, com uma amplitude sazonal média de 32,3%. A análise nos subgrupos populacionais por sexo, forma clínica da doença e status sorológico para o HIV, não identificou variação nos padrões sazonais anuais. Adicionalmente, foi detectado um padrão de sazonalidade de TB diferente entre os <12 anos, bem como, nessa categoria de análise observou-se uma maior amplitude sazonal média; sendo, portanto, necessário ampliar a compreensão da sazonalidade nesse grupo.

Enfim, este estudo contribuiu para ampliar o conhecimento da sazonalidade da TB nas regiões tropicais; entretanto, os achados apontaram para uma persistência do desafio em levantar os fatores subjacentes à sazonalidade da TB nas regiões do Hemisfério Sul. Reforçou a hipótese de que nas regiões que não apresentam grande variabilidade climática ao longo do ano, a sazonalidade do clima pode não ser o fator explicativo mais relevante na sazonalidade da TB. Um melhor entendimento sobre a sazonalidade de TB pode aprimorar o estabelecimento de políticas e procedimentos que reduzam o impacto dessa enfermidade no Hemisfério Sul.

8. REFERÊNCIAS

ADE, S. et al. Tuberculosis Case Finding in Benin, 2000–2014 and Beyond: A Retrospective Cohort and Time Series Study. **Tuberculosis Research and Treatment**, v. 2016, p. e3205843, 16 maio 2016.

AKHTAR, S.; MOHAMMAD, H. G. Seasonality in pulmonary tuberculosis among migrant workers entering Kuwait. **BMC Infectious Diseases**, v. 8, n. 1, p. 3, dez. 2008.

ALTIZER, S. et al. Seasonality and the dynamics of infectious diseases. **Ecology Letters**, v. 9, n. 4, p. 467–484, 2006.

ALVARES, C. A. et al. Köppen's climate classification map for Brazil. **Meteorologische Zeitschrift**, v. 22, n. 6, p. 711–728, 1 dez. 2013.

ÁLVARO-MECA, A. et al. Environmental Factors Related to Pulmonary Tuberculosis in HIV-Infected Patients in the Combined Antiretroviral Therapy (cART) Era. **PLOS ONE**, v. 11, n. 11, p. e0165944, 3 nov. 2016.

ANDREWS, J. R. et al. Seasonal drivers of tuberculosis: evidence from over 100 years of notifications in Cape Town. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease**, v. 24, n. 5, p. 477–484, 1 maio 2020.

ANE-ANYANGWE, I. N. et al. Seasonal variation and prevalence of tuberculosis among health seekers in the South Western Cameroon. **East African Medical Journal**, v. 83, n. 11, p. 588–595, nov. 2006.

ANTUNES, J. L. F.; CARDOSO, M. R. A. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, p. 565–576, set. 2015.

ARAGÃO, F. B. A. et al. Impact of social protection programs on adults diagnosed with Tuberculosis: systematic review. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 74, 18 jun. 2021.

ATUN, R. A. et al. Seasonal variation and hospital utilization for tuberculosis in Russia: hospitals as social care institutions. **European Journal of Public Health**, v. 15, n. 4, p. 350–354, 1 ago. 2005.

AZEEZ, A. et al. Seasonality and Trend Forecasting of Tuberculosis Prevalence Data in Eastern Cape, South Africa, Using a Hybrid Model. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 13, n. 8, p. 757, ago. 2016.

BALCELLS, M. E. et al. Association of vitamin D deficiency, season of the year, and latent tuberculosis infection among household contacts. **PLOS ONE**, v. 12, n. 4, p. e0175400, 12 abr. 2017.

BALLIF, M. et al. Seasonal variations in tuberculosis diagnosis among HIV-positive individuals in Southern Africa: analysis of cohort studies at antiretroviral treatment programmes. **BMJ Open**, v. 8, n. 1, p. e017405, jan. 2018.

BAÑULS, A.-L. et al. Mycobacterium tuberculosis: ecology and evolution of a human bacterium. **Journal of Medical Microbiology**, v. 64, n. 11, p. 1261–1269, [s.d.].

BEHERA, D.; SHARMA, P. P. A retrospective study of seasonal variation in the number of cases diagnosed at a tertiary care tuberculosis hospital. **Indian Journal of Chest Diseases and Allied Sciences**, v. 53, n. 3, p. 145, 2011.

BERTOLOZZI, M. R. et al. A ocorrência da tuberculose e sua relação com as desigualdades sociais: Estudo de revisão Integrativa na Base PubMed. **Escola Anna Nery**, v. 24, 28 nov. 2019.

BONELL, A. et al. Does sunlight drive seasonality of TB in Vietnam? A retrospective environmental ecological study of tuberculosis seasonality in Vietnam from 2010 to 2015. **BMC Infectious Diseases**, v. 20, n. 1, p. 184, 28 fev. 2020.

BRAS, A. L. et al. Trends, seasonality and forecasts of pulmonary tuberculosis in Portugal. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease**, v. 18, n. 10, p. 1202–1210, out. 2014.

BRASIL, M. DA S. **Brasil Livre da Tuberculose: evolução dos cenários epidemiológicos e operacionais da doença**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL, M. DA S. **Boletim Epidemiológico de Tuberculose**. Brasil: Ministério da Saúde, 2021. v. Volume Especial

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. **GUIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE**. 5^a ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

BUTT, M. F. et al. The relationship between seasonality, latitude and tuberculosis notifications in Pakistan. **BMC Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, p. 210, 25 fev. 2021.

CAO, S. et al. A hybrid seasonal prediction model for tuberculosis incidence in China. **BMC Medical Informatics and Decision Making**, v. 13, n. 1, p. 56, 2 maio 2013.

CHARLES, T. et al. Seasonality in extra-pulmonary tuberculosis notifications in Germany 2004-2014- a time series analysis. **BMC public health**, v. 21, n. 1, p. 661, 6 abr. 2021.

CHEN, M. P. et al. A Bayesian analysis of the 2009 decline in tuberculosis morbidity in the United States. **Statistics in medicine**, v. 31, n. 27, p. 3278–3284, 2012.

CHINPONG, K. et al. Spatiotemporal Epidemiology of Tuberculosis in Thailand from 2011 to 2020. **Biology**, v. 11, n. 5, p. 755, 16 maio 2022.

CLAYSON, C. W. Seasonal variation in tuberculosis. 1936.

CODEPLAN. **Estudo Urbano e Ambiental: consolidado do Distrito Federal**. CODEPLAN, , 2018. Disponível em: <<http://www.codeplan.df.gov.br/wp-content/uploads/2018/02/Estudo-Urbano-e-Ambiental-Consolidado-do-Distrito-Federal-23-07-18.pdf>>

DANGOR, Z. et al. Temporal Association in Hospitalizations for Tuberculosis, Invasive Pneumococcal Disease and Influenza Virus Illness in South African Children. **PLOS ONE**, v. 9, n. 3, p. e91464, 11 mar. 2014.

DANIELSSON, P.-E. Euclidean distance mapping. **Computer Graphics and Image Processing**, v. 14, n. 3, p. 227–248, nov. 1980.

DE FREITAS QUINTERO, M. C. et al. Acesso ao diagnóstico da tuberculose em município brasileiro de médio porte. **Revista de Salud Pública**, v. 20, p. 103–109, fev. 2018.

DELOGU, G.; SALI, M.; FADDA, G. The Biology of Mycobacterium Tuberculosis Infection. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, v. 5, n. 1, p. e2013070, 16 nov. 2013.

DENHOLM, J. Seasonality, climate change and tuberculosis: new data and old lessons. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 24, n. 5, p. 469–469, 1 maio 2020.

DHEDA, K.; BARRY, C. E.; MAARTENS, G. Tuberculosis. **The Lancet**, v. 387, n. 10024, p. 1211–1226, 19 mar. 2016.

DIGGLE, P. **Time series: a biostatistical introduction**. [s.l.] Oxford University Press, 1990.

DOUGLAS, A. S.; ALI, S.; BAKHSHI, S. S. Does vitamin d deficiency account for ethnic differences in tuberculosis seasonality in the UK? **Ethnicity & Health**, v. 3, n. 4, p. 247–253, 1 nov. 1998.

DRAIN, P. K. et al. Incipient and Subclinical Tuberculosis: a Clinical Review of Early Stages and Progression of Infection. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 31, n. 4, p. e00021-18, 18 jul. 2018.

EUROPEAN COMMISSION; EUROSTAT. **ESS handbook seasonal adjustment: 2015 edition**. Luxembourg: Publications Office, 2015.

FARES, A. Seasonality of tuberculosis. **Journal of global infectious diseases**, v. 3, n. 1, p. 46, 2011.

FERNANDES, F. M. DE C. et al. Relationship between climatic factors and air quality with tuberculosis in the Federal District, Brazil, 2003-2012. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 21, n. 4, p. 369–375, ago. 2017.

FERREIRA, P. **Análise De Séries Temporais Em R: Curso Introdutório**. [s.l.] Elsevier Editora, 2017.

FERREIRA, P. G. C. **Análise de séries temporais em R: Curso introdutório**. São Paulo: GEN Atlas, 2018.

FLÓRIDO, M. et al. Influenza A Virus Infection Impairs Mycobacteria-Specific T Cell Responses and Mycobacterial Clearance in the Lung during Pulmonary Coinfection. **The Journal of Immunology**, v. 191, n. 1, p. 302–311, 1 jul. 2013.

FREITAS, W. **R-bizdays**. , 2021. Disponível em: <<https://github.com/wilsonfreitas/R-bizdays>>. Acesso em: 11 mar. 2022

FRIEDMAN, M. The Use of Ranks to Avoid the Assumption of Normality Implicit in the Analysis of Variance. **Journal of the American Statistical Association**, v. 32, n. 200, p. 675–701, dez. 1937.

GAGNEUX, S. Ecology and evolution of Mycobacterium tuberculosis. **Nature Reviews Microbiology**, v. 16, n. 4, p. 202–213, abr. 2018.

GALAGAN, J. E. Genomic insights into tuberculosis. **Nature Reviews Genetics**, v. 15, n. 5, p. 307–320, maio 2014.

GASHU, Z. et al. Seasonal patterns of tuberculosis case notification in the tropics of Africa: A six-year trend analysis in Ethiopia. **PLOS ONE**, v. 13, n. 11, p. e0207552, 26 nov. 2018.

GE, E. et al. Spatial and temporal analysis of tuberculosis in Zhejiang Province, China, 2009-2012. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 5, n. 1, p. 11, 23 fev. 2016.

GETNET, F. et al. Delay in diagnosis of pulmonary tuberculosis in low-and middle-income settings: systematic review and meta-analysis. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 17, p. 202, 13 dez. 2017.

GIACOMET, C. L. et al. Temporal trend of tuberculosis incidence and its spatial distribution in Macapá - Amapá. **Revista De Saude Publica**, v. 55, p. 96, 2021a.

GIACOMET, C. L. et al. Temporal trend of tuberculosis incidence and its spatial distribution in Macapá - Amapá. **Revista De Saude Publica**, v. 55, p. 96, 2021b.

GRUDKOWSKA, S. **JDemetra + Reference Manual**. Eurostat, , 2017.

IBGE. **Estatísticas Por Cidade e Estado**. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/>>. Acesso em: 25 abr. 2021.

JAGANATH, D. et al. Seasonality of childhood tuberculosis cases in Kampala, Uganda, 2010-2015. **PloS one**, v. 14, n. 4, p. e0214555, 2019.

KHALIQ, A.; BATOOL, S. A.; CHAUDHRY, M. N. Seasonality and trend analysis of tuberculosis in Lahore, Pakistan from 2006 to 2013. **Journal of Epidemiology and Global Health**, v. 5, n. 4, p. 397, 2015.

KIROLOS, A. et al. Tuberculosis case notifications in Malawi have strong seasonal and weather-related trends. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 4621, 25 fev. 2021.

KOH, G. C. K. W. et al. Tuberculosis Incidence Correlates with Sunshine: An Ecological 28-Year Time Series Study. **PLOS ONE**, v. 8, n. 3, p. e57752, 6 mar. 2013.

KOHEI, Y.; SUMI, A.; KOBAYASHI, N. Time-series analysis of monthly age-specific numbers of newly registered cases of active tuberculosis in Japan from 1998 to 2013. **Epidemiology & Infection**, v. 144, n. 11, p. 2401–2414, ago. 2016.

KORTHALS ALTES, H. et al. Tuberculosis seasonality in the Netherlands differs between natives and non-natives: a role for vitamin D deficiency? **The international journal of tuberculosis and lung disease**, v. 16, n. 5, p. 639–644, 2012.

KRISHNAN, R. et al. An influence of dew point temperature on the occurrence of Mycobacterium tuberculosis disease in Chennai, India. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 6147, 12 abr. 2022.

KUMAR, V. et al. Seasonality of Tuberculosis in Delhi, India: A Time Series Analysis. **Tuberculosis Research and Treatment**, v. 2014, p. e514093, 23 mar. 2014.

LADIRAY, D.; QUENNEVILLE, B. **Seasonal Adjustment with the X-11 Method**. New York, NY: Springer New York, 2001. v. 158

LATORRE, M. DO R. D. DE O.; CARDOSO, M. R. A. Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre os aspectos metodológicos. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 4, p. 145–152, nov. 2001.

LAU, L. H. W. et al. Seasonality of tuberculosis in intermediate endemicity setting dominated by reactivation diseases in Hong Kong. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 20259, 12 out. 2021.

LEUNG, C. C. et al. Seasonal pattern of tuberculosis in Hong Kong. **International Journal of Epidemiology**, v. 34, n. 4, p. 924–930, 1 ago. 2005.

LI, X.-X. et al. Seasonal Variations in Notification of Active Tuberculosis Cases in China, 2005–2012. **PLOS ONE**, v. 8, n. 7, p. e68102, 10 jul. 2013.

LI, Y. et al. Seasonal variation in notified tuberculosis cases from 2014 to 2018 in eastern China. **The Journal of International Medical Research**, v. 48, n. 8, p. 0300060520949031, 25 ago. 2020.

LIAO, C.-M. et al. Assessing trends and predictors of tuberculosis in Taiwan. **BMC Public Health**, v. 12, n. 1, p. 29, 12 jan. 2012.

LIAO, Z. et al. Seasonality and Trend Forecasting of Tuberculosis Incidence in Chongqing, China. **Interdisciplinary Sciences, Computational Life Sciences**, v. 11, n. 1, p. 77–85, mar. 2019.

LIMA-COSTA, M. F.; BARRETO, S. M. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 12, n. 4, p. 189–201, dez. 2003.

LIU, E. et al. Tuberculosis incidence rate and risk factors among HIV-infected adults with access to antiretroviral therapy in Tanzania. **AIDS (London, England)**, v. 29, n. 11, p. 1391–1399, 17 jul. 2015.

LIU, L.; ZHAO, X.-Q.; ZHOU, Y. A Tuberculosis Model with Seasonality. **Bulletin of Mathematical Biology**, v. 72, n. 4, p. 931–952, maio 2010.

LUO, T. et al. Seasonality of reported tuberculosis cases from 2006 to 2010 in Wuhan, China. **Epidemiology & Infection**, v. 142, n. 10, p. 2036–2048, out. 2014.

LUQUERO, F. J. et al. **Trend and seasonality of tuberculosis in Spain, 1996–2004 [Short Communication]**. Text. Disponível em: <<https://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtd/2008/00000012/00000002/art00018>>. Acesso em: 20 ago. 2022.

MACLACHLAN, J. H.; LAVENDER, C. J.; COWIE, B. C. Effect of latitude on seasonality of tuberculosis, Australia, 2002–2011. **Emerging infectious diseases**, v. 18, n. 11, p. 1879, 2012.

MAHER, D. 13 The natural history of Mycobacterium tuberculosis infection in adults. **Tuberculosis E-Book: A Comprehensive Clinical Reference**, p. 129, 2009.

MANABE, T.; TAKASAKI, J.; KUDO, K. Seasonality of newly notified pulmonary tuberculosis in Japan, 2007–2015. **BMC infectious diseases**, v. 19, n. 1, p. 1–8, 2019.

MAO, Q. et al. Forecasting the incidence of tuberculosis in China using the seasonal autoregressive integrated moving average (SARIMA) model. **Journal of Infection and Public Health**, v. 11, n. 5, p. 707–712, 1 set. 2018.

MARGALIT, I.; BLOCK, C.; MOR, Z. Seasonality of tuberculosis in Israel, 2001–2011. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 20, n. 12, p. 1588–1593, 1 dez. 2016.

MARTINEAU, A. R. et al. Reciprocal seasonal variation in vitamin D status and tuberculosis notifications in Cape Town, South Africa. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 108, n. 47, p. 19013–19017, 22 nov. 2011.

MARTINEZ, M. E. The calendar of epidemics: Seasonal cycles of infectious diseases. **PLOS Pathogens**, v. 14, n. 11, p. e1007327, 8 nov. 2018.

MEDRONHO, R. A. et al. **Epidemiologia**. 2^a edição ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2008.

MENDY, J. et al. Changes in Mycobacterium tuberculosis-specific immunity with influenza co-infection at time of TB diagnosis. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 3093, 2019.

MOHAMMED, S. et al. Seasonal behavior and forecasting trends of tuberculosis incidence in Holy Kerbala, Iraq. **International Journal of Mycobacteriology**, v. 7, n. 4, p. 361, 2018.

MONSELL, B. C. **US Census Bureau-X-13ARIMA-SEATS Seasonal Adjustment Program**. , 2013.

MOOSAZADEH, M. et al. Does tuberculosis have a seasonal pattern among migrant population entering Iran? **International Journal of Health Policy and Management**, v. 2, n. 4, p. 181–185, 3 maio 2014.

MOOSAZADEH, M. et al. Predicting the Incidence of Smear Positive Tuberculosis Cases in Iran Using Time Series Analysis. **Iranian Journal of Public Health**, v. 44, n. 11, p. 1526–1534, nov. 2015.

MORAES, B. C. DE et al. Variação espacial e temporal da precipitação no Estado do Pará. **Acta Amazonica**, v. 35, p. 207–214, jun. 2005.

MORETTIN, P. A.; TOLOI, C. M. **Análise de séries temporais: modelos lineares univariados**. [s.l.] Editora Blucher, 2018.

NARANBAT, N. et al. Seasonality of tuberculosis in an Eastern-Asian country with an extreme continental climate. **European Respiratory Journal**, v. 34, n. 4, p. 921–925, 2009.

NARASIMHAN, P. et al. Risk Factors for Tuberculosis. **Pulmonary Medicine**, v. 2013, p. 1–11, 2013.

NARULA, P. et al. Analyzing seasonality of tuberculosis across Indian states and union territories. **Journal of epidemiology and global health**, v. 5, n. 4, p. 337–346, 2015.

NAUMOVA, E. N. Mystery of Seasonality: Getting the Rhythm of Nature. **Journal of Public Health Policy**, v. 27, n. 1, p. 2–12, 1 abr. 2006.

NOYKHOVICH, E.; MOOKHERJI, S.; ROESS, A. The Risk of Tuberculosis among Populations Living in Slum Settings: a Systematic Review and Meta-analysis. **Journal of Urban Health : Bulletin of the New York Academy of Medicine**, v. 96, n. 2, p. 262–275, abr. 2019.

ONOZUKA, D.; HAGIHARA, A. The association of extreme temperatures and the incidence of tuberculosis in Japan. **International Journal of Biometeorology**, v. 59, n. 8, p. 1107–1114, 1 ago. 2015.

PADBERG, I.; BÄTZING-FEIGENBAUM, J.; SAGEBIEL, D. Association of extrapulmonary tuberculosis with age, sex and season differs depending on the affected organ. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 19, n. 6, p. 723–728, 1 jun. 2015.

PADULA, R.; FIORI, J. L. Brasil: geopolítica e “abertura para o pacífico”. **Brazilian Journal of Political Economy**, v. 36, p. 536–556, set. 2016.

PARRINELLO, C. M.; CROSSA, A.; HARRIS, T. G. **Seasonality of tuberculosis in New York City, 1990–2007**. Text. Disponível em: <<https://www.ingentaconnect.com/contentone/ijtd/2012/00000016/00000001/art00007>>. Acesso em: 29 ago. 2022.

PEDRO, A. S.; OLIVEIRA, R. M. DE. Tuberculosis and socioeconomic indicators: systematic review of the literature/Tuberculose e indicadores socioeconomicos: revisao sistematica da literatura. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 33, n. 4, p. 294–302, 1 abr. 2013.

PELLISSARI, D. M. et al. Offer of primary care services and detection of tuberculosis incidence in Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v. 52, 21 maio 2018.

R CORE TEAM (2021). **R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.** Disponível em: <<https://www.R-project.org/>>.

RAFEI, A.; PASHA, E.; ORAK, R. J. Tuberculosis surveillance using a hidden markov model. **Iranian Journal of Public Health**, v. 41, n. 10, p. 87, 2012.

REDFORD, P. S. et al. Influenza A virus impairs control of Mycobacterium tuberculosis coinfection through a type I interferon Receptor–Dependent pathway. **The Journal of infectious diseases**, v. 209, n. 2, p. 270–274, 2014.

RING, S. et al. Blocking IL-10 receptor signaling ameliorates Mycobacterium tuberculosis infection during influenza-induced exacerbation. **JCI insight**, v. 4, n. 10, 2019.

RÍOS, M. et al. A statistical analysis of the seasonality in pulmonary tuberculosis. **European Journal of Epidemiology**, v. 16, n. 5, p. 483–488, 1 maio 2000.

ROCHA, M. S. et al. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan): principais características da notificação e da análise de dados relacionada à tuberculose. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, p. e2019017, 17 fev. 2020.

RODRIGUES, O. M. M.; TAUIL, P. L. Aspectos clínicos e epidemiológicos da tuberculose no Distrito Federal (2006 a 2015). **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, p. e190055, 2019.

SANTOS, L. G. et al. Chronobiology: relevance for tuberculosis. **Tuberculosis**, v. 92, n. 4, p. 293–300, 2012.

SAX, C.; EDELBUETTEL, D. Seasonal adjustment by x-13arima-seats in r. **Journal of Statistical Software**, v. 87, n. 1, p. 1–17, 2018.

SCHAAF, H. S. et al. A decade of experience with Mycobacterium tuberculosis culture from children: A seasonal influence on incidence of childhood tuberculosis. **Tubercle and Lung Disease**, v. 77, n. 1, p. 43–46, 1 fev. 1996.

SHENNAN, D. H. The Ciskei tuberculosis information system. **Central African Journal of Medicine**, v. 39, n. 8, p. 159–165, ago. 1993.

SOETENS, L. C.; BOSUIZEN, H. C.; KORTHALS ALTES, H. Contribution of seasonality in transmission of Mycobacterium tuberculosis to seasonality in tuberculosis

disease: a simulation study. **American journal of epidemiology**, v. 178, n. 8, p. 1281–1288, 2013.

SOUZA, E. B. D. et al. Sazonalidade da precipitação sobre a amazônia legal brasileira: clima atual e projeções futuras usando o modelo REGCM4. **Revista Brasileira de Climatologia**, v. 18, n. 0, 17 out. 2016.

SOUZA, E. C. Brasil Livre da Tuberculose: evolução dos cenários epidemiológicos e operacionais da doença. p. 18, 2019.

TEDIJANTO, C. et al. Drivers of seasonal variation in tuberculosis incidence: insights from a systematic review and mathematical model. **Epidemiology (Cambridge, Mass.)**, v. 29, n. 6, p. 857, 2018.

THORPE, L. E. et al. Seasonality of tuberculosis in India: is it real and what does it tell us? **Lancet (London, England)**, v. 364, n. 9445, p. 1613–1614, 30 nov. 2004.

TOP, R. et al. Similar seasonal peak in clustered and unique extra-pulmonary tuberculosis notifications: winter crowding hypothesis ruled out? **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 17, n. 11, p. 1466–1471, 1 nov. 2013.

USTIANOWSKI, A. et al. Prevalence and associations of vitamin D deficiency in foreign-born persons with tuberculosis in London. **Journal of Infection**, v. 50, n. 5, p. 432–437, 1 jun. 2005.

VERONESI, R.; FOCACCIA, R. Tratado de Infectologia-2 Volumes-5ª Edição. **Editora Atheneu**, 2015.

VIALI, LORI. **Testes de Hipóteses Não Paramétricos**. UFRGS, , 2008.

VISSER, D. H.; SCHOEMAN, J. F.; FURTH, A. M. V. Seasonal variation in the incidence rate of tuberculous meningitis is associated with sunshine hours. **Epidemiology & Infection**, v. 141, n. 3, p. 459–462, mar. 2013.

WAH, W. et al. Time series analysis of demographic and temporal trends of tuberculosis in Singapore. **BMC public health**, v. 14, n. 1, p. 1–10, 2014.

WALAZA, S. et al. Excess Mortality Associated with Influenza among Tuberculosis Deaths in South Africa, 1999–2009. **PLOS ONE**, v. 10, n. 6, p. e0129173, 15 jun. 2015.

WALAZA, S. et al. Influenza and tuberculosis co-infection: A systematic review. **Influenza and Other Respiratory Viruses**, v. 14, n. 1, p. 77–91, 2020.

WANG, H. et al. Time-series analysis of tuberculosis from 2005 to 2017 in China. **Epidemiology & Infection**, v. 146, n. 8, p. 935–939, jun. 2018.

WILLIS, M. D. et al. Seasonality of tuberculosis in the United States, 1993–2008. **Clinical infectious diseases**, v. 54, n. 11, p. 1553–1560, 2012.

WINGFIELD, T. et al. The seasonality of tuberculosis, sunlight, vitamin D, and household crowding. **The Journal of infectious diseases**, v. 210, n. 5, p. 774–783, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global tuberculosis report 2021**. Geneva: World Health Organization, 2021.

WU, H. et al. Effects of vitamin D supplementation on the outcomes of patients with pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 18, n. 1, p. 108, 28 jun. 2018.

WUBULI, A. et al. Seasonality of active tuberculosis notification from 2005 to 2014 in Xinjiang, China. **PLOS ONE**, v. 12, n. 7, p. e0180226, 5 jul. 2017.

XU, M. et al. Temperature and humidity associated with increases in tuberculosis notifications: a time-series study in Hong Kong. **Epidemiology and Infection**, v. 149, p. e8, 28 dez. 2020.

YANG, X. et al. Seasonal Variation of Newly Notified Pulmonary Tuberculosis Cases from 2004 to 2013 in Wuhan, China. **PLOS ONE**, v. 9, n. 10, p. e108369, 10 out. 2014.

YANG, Y. et al. Seasonality Impact on the Transmission Dynamics of Tuberculosis. **Computational and Mathematical Methods in Medicine**, v. 2016, p. e8713924, 2 mar. 2016.

YOU, S. et al. On the association between outdoor PM_{2.5} concentration and the seasonality of tuberculosis for Beijing and Hong Kong. **Environmental Pollution**, v. 218, p. 1170–1179, 1 nov. 2016.

YU, Y. et al. Spatial-temporal analysis of tuberculosis in Chongqing, China 2011-2018. **BMC infectious diseases**, v. 20, n. 1, p. 531, 22 jul. 2020.

ZHANG, G. et al. Application of a Hybrid Model for Predicting the Incidence of Tuberculosis in Hubei, China. **PLOS ONE**, v. 8, n. 11, p. e80969, 6 nov. 2013.

9. ANEXO 01- Ficha de notificação e investigação de tuberculose.

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO		Nº
FICHA DE NOTIFICAÇÃO / INVESTIGAÇÃO TUBERCULOSE				
CRITÉRIO LABORATORIAL - é todo caso que, independentemente da forma clínica, apresenta pelo menos uma amostra positiva de baciloscopia, ou de cultura, ou de teste rápido molecular para tuberculose. CRITÉRIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO - é todo caso que não preenche o critério de confirmação laboratorial acima descrito, mas que recebeu o diagnóstico de tuberculose ativa. Essa definição leva em consideração dados clínico-epidemiológicos associados à avaliação de outros exames complementares (como os de imagem, histológicos, entre outros).				
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação		2 - Individual	
	2 Agravado/doença		TUBERCULOSE	
	4 UF		3 Código (CID10) A16.9	
	5 Município de Notificação		6 Data da Notificação	
Notificação Individual	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		7 Data do Diagnóstico	
	8 Nome do Paciente		9 Data de Nascimento	
	10 (ou) Idade		11 Sexo	
	12 Gestante		13 Raça/Cor	
Dados de Residência	14 Escolaridade		15 Número do Cartão SUS	
	16 Nome da mãe		17 UF	
	18 Município de Residência		19 Distrito	
	20 Bairro		21 Logradouro (rua, avenida,...)	
	22 Número		23 Complemento (apto., casa, ...)	
	24 Geo campo 1		25 Geo campo 2	
Dados Complementares do Caso				
Dados complementares	31 Nº do Prontuário		32 Tipo de Entrada	
	33 Populações Especiais		34 Beneficiário de programa de transferência de renda do governo	
	35 Forma		36 Se Extrapulmonar	
	37 Doenças e Agravos Associados		38 Baciloscopia de Escarro (diagnóstico)	
	39 Radiografia do Tórax		40 HIV	
	41 Terapia Antirretroviral Durante o Tratamento para a TB		42 Histopatologia	
	43 Cultura		44 Teste Molecular Rápido TB (TMR-TB)	
	45 Teste de Sensibilidade		46 Data de Início do Tratamento Atual	
	47 Total de Contatos Identificados		48 Assinatura	
	Município/Unidade de Saúde		Cód. da Unid. de Saúde	
Nome		Função		
Tuberculose		Sinan NET		
		SVS 02/10/2014		

10. ANEXO 02- DEFINIÇÕES DE CASO – Tuberculose -. Guia de Vigilância em Saúde(BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021):

Suspeito de tuberculose pulmonar:

O sintomático respiratório (SR) é a pessoa que apresenta tosse com duração de três semanas ou mais (população geral), acompanhada ou não de outros sinais e sintomas sugestivos de TB. Pessoas privadas de liberdade, profissionais de saúde, PVHIV, pessoas em situação de rua e indígenas são considerados SR se apresentarem tosse com qualquer tempo de duração.

Os sinais e os sintomas sugestivos de TB são: febre vespertina, sudorese noturna, emagrecimento e inapetência. Se a doença estiver localizada em outra parte do corpo (TB extrapulmonar), os sintomas dependerão da área acometida.

Confirmado

O caso de TB pode ser confirmado pelos critérios a seguir:

- Critério laboratorial: todo caso que, independentemente da forma clínica, apresenta pelo menos uma amostra positiva de baciloscopia, de TRM-TB ou de cultura para TB.
- Critério clínico: todo caso suspeito que não atendeu ao critério de confirmação laboratorial, mas apresentou resultados de exames de imagem ou histológicos sugestivos para TB.

A confirmação de casos de TB pelo critério clínico, sem a oferta de exames para o diagnóstico laboratorial, representa falha na oferta de serviços de saúde já incorporados no SUS.

Descartado

É todo caso que não atende aos critérios de confirmação anteriormente descritos, principalmente quando há diagnóstico de outra doença. As situações não previstas nos critérios anteriores devem ser tratadas individualmente.

APÊNDICE 01 – Artigo publicado: Análise da sazonalidade da tuberculose nas capitais brasileiras e Distrito Federal, Brasil, no período de 2001 a 2019

<http://dx.doi.org/10.1590/0102-311XPT291321>

RESUMO

Existe uma limitação de trabalhos na literatura acerca da sazonalidade da tuberculose (TB) no hemisfério sul, o que torna necessário o preenchimento dessa lacuna de conhecimento para a região. O estudo objetiva analisar se existe sazonalidade da incidência de TB nas capitais brasileiras do Brasil e no Distrito Federal, por meio de um estudo ecológico de série temporal (2001-2019) dos casos da doença. Utilizou-se a base de 516.524 casos de TB do Ministério da Saúde. As capitais e o Distrito Federal foram distribuídos em cinco grupos, com base em indicadores sociais, carga da doença e classificação climática de Koppen. Avaliou-se a variação sazonal das notificações de TB e a amplitude sazonal por grupo. Identificou-se a presença da sazonalidade da TB no Brasil ao nível de significância de 1% em todos os grupos de capitais (teste de estabilidade assumida e Kruskal-Wallis, $p < 0,01$) e, no teste combinado de sazonalidade, os grupos A, D e E de capitais mostraram presença de sazonalidade; e, provavelmente presentes, os grupos B e C. Os achados mostraram que é um desafio levantar os fatores sazonais subjacentes à sazonalidade da TB nas regiões tropicais do Hemisfério Sul: o clima pode não ser o fator subjacente mais relevante encontrado na sazonalidade da TB, mas sim a oferta e/ou procura por serviços de saúde.

Palavras-Chave: Tuberculose; Sazonalidade; Clima; Estudos de Séries Temporais

INTRODUÇÃO

Inúmeros fatores têm sido relacionados com a morbimortalidade por tuberculose (TB). Além de fatores sociais, demográficos, genéticos, comorbidades, limitação de acesso aos serviços de saúde ^{1,2}, a sazonalidade pode ser configurada como elemento relevante para a dinâmica da TB em diferentes regiões ^{3,4}. Características fisiopatológicas da doença e do hospedeiro tornam complexo o estudo da sazonalidade da incidência de TB ³, pois, mesmo considerando que seja uma doença respiratória sazonal, apresenta incubação longa e insidiosa, diferente das demais enfermidades respiratórias agudas ⁵. Trabalhos na literatura internacional identificaram sazonalidade no número de casos de TB. Esse

padrão de distribuição temporal parece ocorrer em grupos com maior probabilidade de progressão para doença ativa após exposição ao bacilo. Mesmo após o incremento do tratamento da infecção latente da TB, o efeito da sazonalidade na TB parece ser robusto ^{4,5}. A partir das evidências globais, a pergunta de pesquisa deste estudo pôde ser formulada da seguinte forma: a carga da TB no Brasil, considerando as capitais brasileiras e o Distrito Federal, apresenta um comportamento temporal do tipo sazonal?

Adicionalmente, os determinantes da ocorrência da sazonalidade da TB não são totalmente conhecidos e apontam para o fato de que fatores ambientais como temperatura, umidade, chuva, luz solar (possivelmente relacionados com o déficit de vitamina D), aglomeração, poluição (pelo fato de produzir mudança na função imunológica dos indivíduos), elevam o risco de adoecer por TB ³. Entretanto, no mundo, desde a era pré-antibiótica e, recentemente, no Reino Unido, Espanha, Hong Kong e África do Sul, foram verificados picos de incidência de TB na primavera e no verão ⁴. Na Índia, o comportamento sazonal da TB se caracterizou por elevada incidência de baciloscopia positiva de 57/100 mil habitantes contra 46/100 mil habitantes das demais temporadas, e esse contraste é maior em crianças ⁶. Esse comportamento da TB pediátrica parece decorrer do aumento de transmissão recente durante aglomeração no inverno com repercussão da doença na primavera como observada, nos Estados Unidos e Cidade do Cabo, África ^{5,7}.

Por sua vez, a variação sazonal, conhecida na incidência de TB internacionalmente, inclui poucos países do Hemisfério Sul e, portanto, tais revisões estão sub-representadas ⁴, em virtude dos casos de TB incidirem em quase 90% na região sul do mundo a cada ano, envolvendo 30 países de alta carga de TB, incluindo o Brasil ². A distribuição da carga da TB, no Brasil, considerando as capitais e Distrito Federal, é muito heterogênea, variando de elevada (104,6/100 mil habitantes) a muito baixa incidência (11,9/100 mil habitantes) em 2019 ⁸. Adicionalmente, dados de vigilância da TB no país indicam que essa diversidade parece se relacionar com a distribuição populacional, caracterizada pela concentração de TB nos grandes centros urbanos, populações pobres e piores condições sociais ⁸, mas, também pode ser devido ao clima, visto que existem distintas configurações climáticas no país ⁹.

Ante este cenário, torna-se necessário entender (caso exista) qual a implicação da sazonalidade, até então desconhecida, da TB nos grandes centros populacionais do Brasil.

Investigar a ocorrência da sazonalidade visa preencher uma lacuna existente de informações para a região do Hemisfério Sul, bem como propiciar a análise nos diferentes contextos e ambientes do território brasileiro. Assim, esse estudo avaliou o comportamento epidemiológico da TB em grupos de capitais e no Distrito Federal, considerando a incidência da doença, os indicadores socioeconômicos e o clima, com a finalidade de detectar a sazonalidade da TB em distintos cenários no Brasil. Os resultados do estudo contribuirão para auxiliar gestores nas intervenções dos serviços de TB direcionadas a reduzir a carga da enfermidade em ambientes e em estações com elevada transmissão.

MÉTODOS

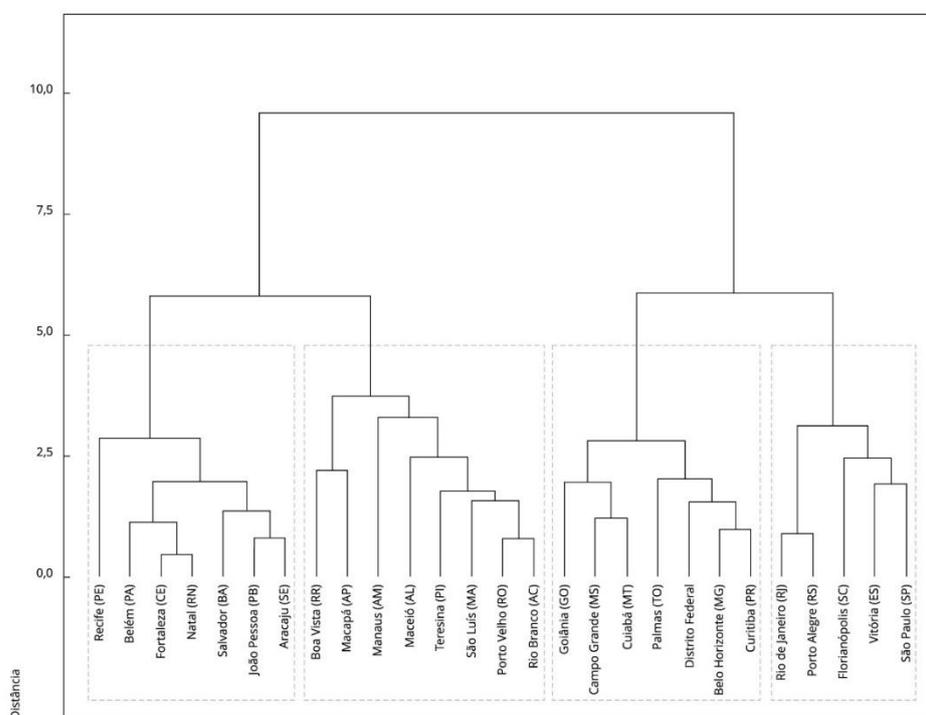
Esta pesquisa se fundamenta em estudo ecológico de séries temporais realizado com 26 capitais brasileiras e o Distrito Federal. A capital federal e as demais cidades estudadas compõem as sedes dos governos estaduais, as quais superam 50 milhões de habitantes, correspondendo a 23,8% da população total do Brasil em 2019 ¹⁰. A TB é uma enfermidade de notificação compulsória obrigatória no país, sendo o tratamento gratuito e provido pelo sistema público de saúde.

Utilizaram-se dados de TB do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) ¹¹, acessados por meio de transferência de arquivos no *site* do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) com base em notificações de janeiro de 2001 a dezembro de 2019 (19 anos), os quais totalizaram 228 meses de observações. Considerou-se como “caso de TB” aquele com confirmação laboratorial e/ou clínica como recomenda o programa nacional de TB ⁸. Incluíram-se somente os casos novos (tipo de entrada), totalizando 516.524 registros de TB. As informações demográficas foram obtidas por meio do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e analisadas por capital e ano. Na caracterização da população estudada, foram analisadas as variáveis de sexo, faixa etária, raça/cor, forma clínica e sorologia para o HIV, sendo tabuladas no aplicativo TabWin versão 4.15 (<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060805>). Para a análise estatística, os indicadores sofreram transformações descritas a seguir: (i) normalização do número de notificações por 100 mil habitantes por grupo de capital, e, (ii) ajuste pelo número de dias úteis do mês, considerando o calendário de feriados nacionais ¹².

Inicialmente, tendo em vista a grande área territorial do Brasil e a diversidade de características entre as cidades analisadas, foi conduzida uma análise de *cluster*, para identificar grupos mais homogêneos. Nessa análise, consideraram-se os indicadores socioeconômicos (Índice de Desenvolvimento Humano - IDH; Índice de Palma, número médio de moradores por domicílio, rendimento domiciliar *per capita*)¹⁰, além da incidência de TB/100 mil habitantes⁸. Na construção das unidades de análise, visando compor blocos mais homogêneos quanto à situação social e carga da TB, aplicaram-se os algoritmos de *clustering* hierárquicos. O algoritmo buscou construir uma sequência de partições de acordo com a distância entre pares de observações utilizando a distância euclidiana¹³ e levando em consideração os atributos (indicadores) informados. Inicialmente, cada capital e o Distrito Federal foram considerados como um único *cluster* e, fundamentado num algoritmo *bottom up*, pontos mais próximos foram agrupados de forma iterativa, sendo ao final identificados quatro grupos, ou seja, quatro possíveis categorias de análise Figura 1.

Figura 1

Dendograma dos grupos das capitais brasileiras e Distrito Federal segundo indicadores socioeconômicos e incidência de tuberculose (TB). Brasil, 2001 a 2019.



AC: Acre; AL: Alagoas; AM: Amazonas; AP: Amapá; BA: Bahia; CE: Ceará; ES: Espírito Santo; GO: Goiás; MA: Maranhão; MG: Minas Gerais; MS: Mato Grosso do Sul; MT: Mato Grosso; PA: Pará; PB: Paraíba; PE: Pernambuco; PI: Piauí; RJ: Rio de Janeiro; RN: Rio Grande do Norte; RO: Rondônia; RR: Roraima; RS: Rio Grande do Sul; SC: Santa Catarina; SE: Sergipe; SP: São Paulo; TO: Tocantins.

Além dos quatro grupos obtidos na análise de *cluster*, tendo em vista o foco do estudo em sazonalidade, foram consideradas as características climáticas e as estações do ano, utilizando-se a classificação climática de Köppen ⁹. Com o modelo de Köppen, foram feitas duas adaptações: (i) a criação de categoria específica para Manaus (Amazonas) e Belém (Pará) (Grupo E) em função das similaridades das estações do ano e únicas no país (clima tropical, úmido o ano todo, sem estação seca definida); e (ii) mudança da capital Curitiba (Paraná) para compor o bloco com características climáticas semelhantes (grupo D) resultando na construção de cinco blocos. Ou seja, os grupos formados ao final foram constituídos de uma combinação de três classificações: socioeconômicas, incidência da doença e climáticas, mostradas a seguir Quadro 1.

Quadro 1

Unidade de análise por grupo de capitais e Distrito Federal, Brasil, classificação de Köppen e descrição das estações do ano. Brasil, 2001 a 2019.

UNIDADE DE ANÁLISE	CAPITAIS BRASILEIRAS E DISTRITO FEDERAL	UNIDADE DA FEDERAÇÃO	CLASSIFICAÇÃO DE KÖPPEN ⁹	DESCRIÇÃO DAS ESTAÇÕES
Grupo A	Recife; Maceió; Fortaleza; Natal; Salvador; João Pessoa; Aracaju	Pernambuco; Alagoas; Ceará; Rio Grande do Norte; Bahia; Paraíba; Sergipe	As	Clima tropical (quente e úmido) com verão seco
Grupo B	Boa Vista; Macapá; Teresina; São Luís; Porto Velho; Rio Branco	Roraima; Amapá; Piauí; Maranhão; Rondônia; Acre	Am e Aw	Duas capitais (Boa Vista; Macapá) com clima tropical de monção (breve estação seca e chuvas intensas durante o resto do ano) e as demais, com clima tropical e inverno seco
Grupo C	Goiânia; Campo Grande; Cuiabá; Palmas; Distrito Federal; Belo Horizonte	Goiás; Mato Grosso do Sul; Mato Grosso; Tocantins; Distrito Federal; Minas Gerais	Aw	Clima tropical – duas estações: seca ou chuva, com inverno seco
Grupo D	Curitiba; Rio de Janeiro; Porto Alegre; Florianópolis; Vitória; São Paulo	Paraná; Rio de Janeiro; Rio Grande do Sul; Santa Catarina; Espírito Santo; São Paulo	Cfa; Cfb; Cwa e transição Aw-Af	Clima temperado, com apresentações climáticas que mais se assemelham às das quatro estações do ano
Grupo E	Belém; Manaus	Pará; Amazonas	Af	Clima tropical e úmido o ano todo, sem estação seca definida

Af: clima quente, sem estação seca; Am: clima quente de monção; As: clima quente com chuva de inverno; Aw: clima quente com chuva de verão; Cfa: clima temperado, sem estação seca e verão quente; Cfb: clima temperado, sem estação seca e verão fresco; Cwa: clima temperado com verão quente e úmido.

Para avaliar a sazonalidade dos dados de séries temporais, utilizaram-se testes formais, quais sejam: (i) Friedman; (ii) Kruskal-Wallis. Testes combinados foram realizados para verificar a identificabilidade da sazonalidade nas séries temporais que consistem na combinação dos testes de Kruskal-Wallis e Friedman assumindo a estabilidade.

Verificou-se também a sazonalidade evolutiva, sendo que a combinação destes testes permite avaliar se a sazonalidade da série temporal em questão é identificável¹⁴. O processo foi desenvolvido no ambiente R de computação estatística (software R versão 4.1.2; <http://www.r-project.org>) e os testes combinados no pacote RJDemetra que consiste em uma interface para o software de ajuste sazonal JDemetra+ versão 2.2.3 (https://ec.europa.eu/eurostat/cros/content/software-jdemetra_en).

Para cada grupo de estudo foi calculada a amplitude sazonal, dada como a diferença dos componentes sazonais isolados entre os meses de pico e de vale. Em razão de interpretação e comparabilidade, a amplitude é expressa em relação à média de casos no ano.

Por se tratar de dados disponíveis em banco de dados oficiais e de acesso livre à comunidade pelo DATASUS¹⁵, não houve necessidade de apreciação e aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

RESULTADOS

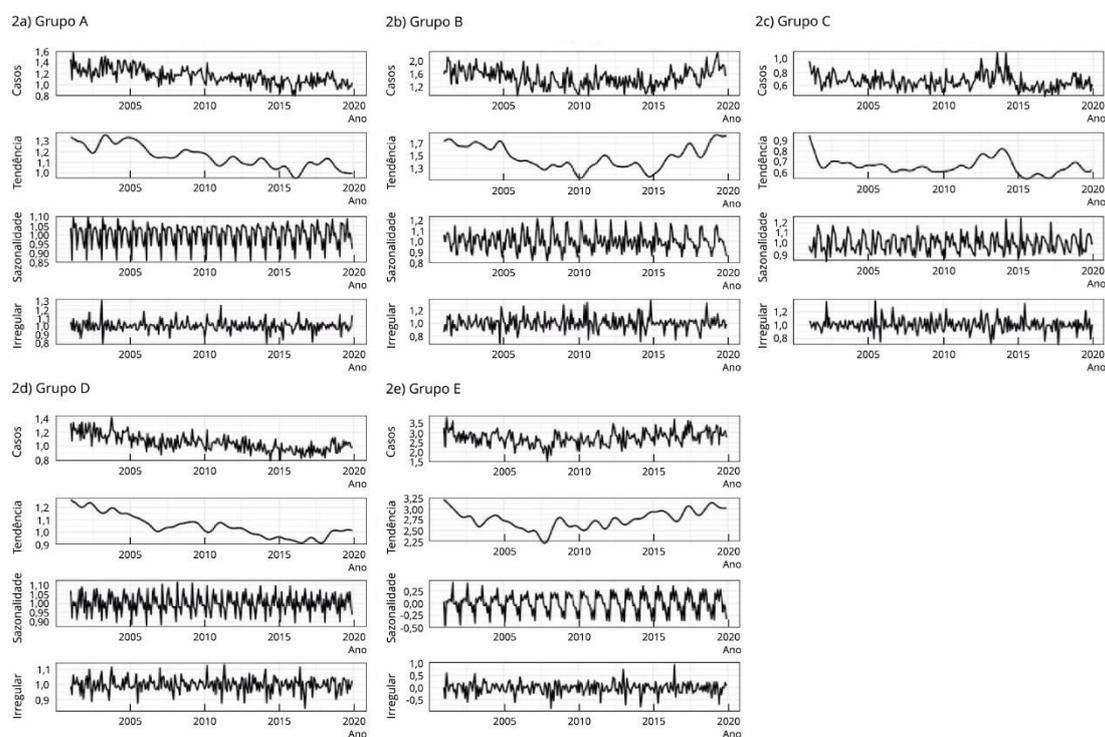
Foram notificados 516.524 casos de TB nas 26 capitais brasileiras e no Distrito Federal entre 2001 e 2019. A maioria dos casos ocorreu em homens (64,3%/332.101 casos) na faixa etária de 20 e 59 anos (77,2%/398.913 casos) e na raça/cor parda (38,6%/200.882 casos). A forma mais frequente foi a pulmonar (80,3%/414.912 casos); 10,8% dos que realizaram o teste HIV (55.522 casos) eram positivos quando do diagnóstico de TB e 43,3% (223.684 casos) não realizaram o exame.

Os dados da Figura 2 possibilitam estabelecer algumas análises iniciais. O grupo E (Belém e Manaus) mostrou a mais elevada carga de TB, além de incremento da incidência da enfermidade nos últimos 12 anos, e o grupo B (Boa Vista - Roraima, Macapá - Amapá, Teresina - Piauí, São Luís - Maranhão, Porto Velho - Rondônia e Rio Branco - Acre) apresentou aumento do número de casos de TB, particularmente, a partir de 2016. No componente sazonal, houve movimentos oscilatórios na mesma periodicidade intra-anual, além de movimentos repetitivos ao longo da série histórica nos cinco grupos analisados, sugerindo diferentes padrões sazonais em cada grupo, sendo que nos grupos A e D (Recife - Pernambuco, Maceió - Alagoas, Fortaleza - Ceará, Natal- Rio Grande do Norte, Salvador - Bahia, João Pessoa - Paraíba, Aracaju - Sergipe, Curitiba, Rio de Janeiro, Porto Alegre - Rio Grande do Sul, Florianópolis - Santa Catarina, Vitória -

Espírito Santo e São Paulo), foram consideradas áreas com redução da incidência de TB e semelhante padrão de movimento oscilatório e repetitivo da enfermidade. No grupo C (Goiânia - Goiás, Campo Grande - Mato Grosso do Sul, Cuiabá - Mato Grosso, Palmas - Tocantins, Distrito Federal e Belo Horizonte - Minas Gerais), a queda da incidência de TB cessou e foram observados dois picos intra-anuais mais delimitados. Nos grupos com aumento de incidência da TB nos últimos quatro anos (grupo B), observou-se pico anual mais estabelecido; no grupo E, com elevada carga de TB no país, não foram observados picos de número de notificação, apesar dos períodos de baixa e alta detecção da doença.

Figura 2

Decomposição multiplicativa da série temporal mensal dos casos de tuberculose (TB) nas capitais brasileiras e Distrito Federal. Brasil, 2001 a 2019.



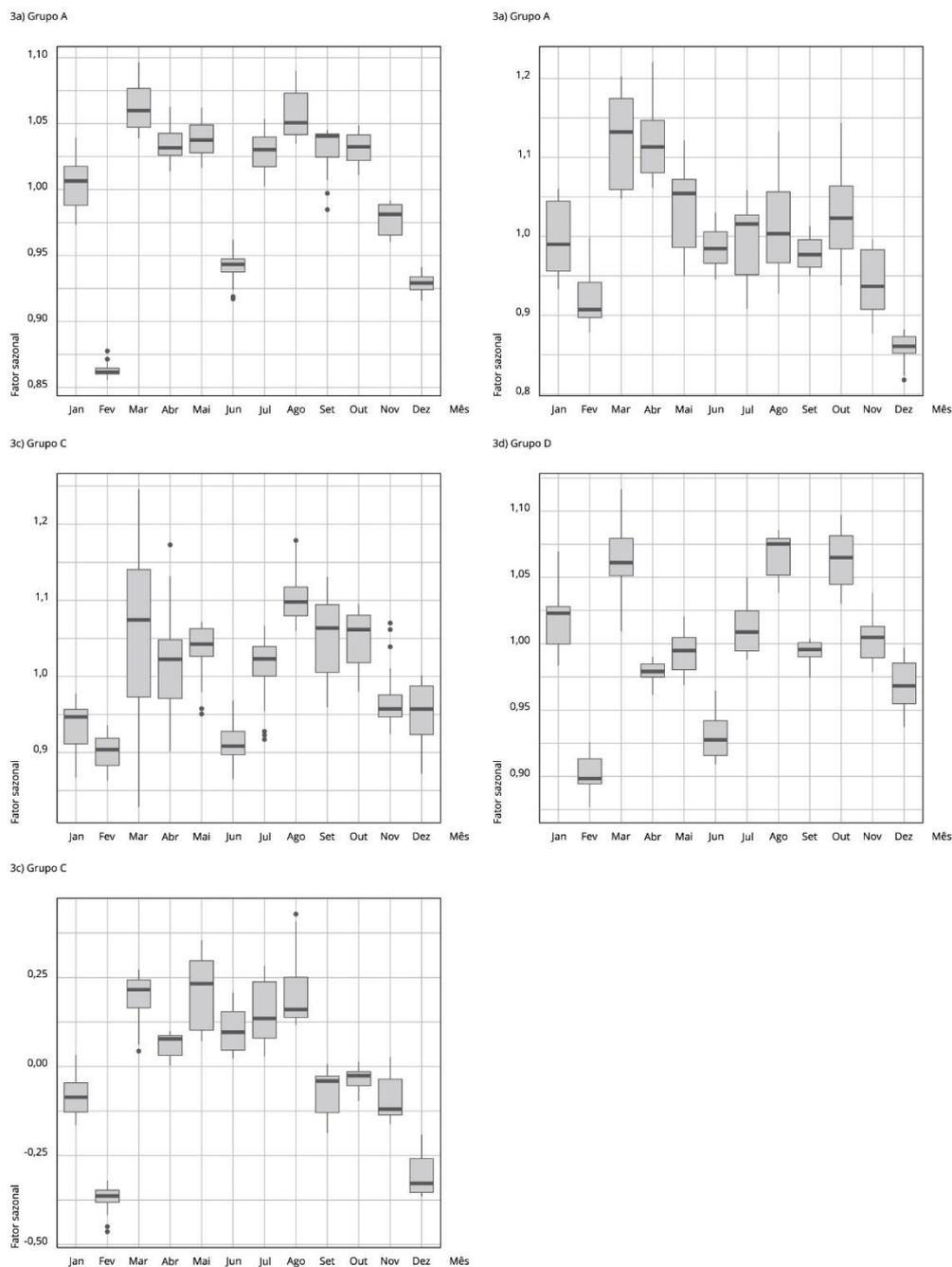
Nota: a primeira janela mostra a série temporal original de cada grupo com o número de casos mensais de TB observados em cada localidade; a segunda se refere à tendência da TB ao longo do tempo nas capitais e Distrito Federal. A terceira janela é referente ao componente sazonal, e a quarta mostra os efeitos não incorporados pela série temporal, incluindo os três componentes citados anteriormente.

Independentemente da capital estudada, o mês de fevereiro teve redução da notificação dos casos de TB com médias e variâncias constantes. Em relação aos meses de junho e dezembro, também foram observadas redução importante das notificações na maioria dos grupos estudados (A, C e D). No grupo A (clima tropical, quente e úmido com verão seco) verificaram-se picos de notificação de TB em março e agosto com menores detecções em fevereiro, junho e dezembro. Nas capitais do grupo B (clima tropical, chuvas intensas

com inverno seco) houve um número maior de notificação de TB em março e baixa detecção em dezembro. No grupo C (estações chuvosas e secas bem definidas) houve maior observação da doença em agosto e, de outubro a fevereiro, menor detecção. No grupo D (clima temperado) houve oscilação na incidência de TB entre um e outro mês, com maiores picos em março, agosto, outubro, e menores em fevereiro, junho, dezembro. Já em relação ao grupo E (clima tropical úmido sem estação seca definida), houve altas incidências de TB (março a agosto) e queda da detecção entre os meses de setembro a fevereiro Figura 3.

Figura 3

Série temporal de casos de tuberculose (TB) segundo o mês diagnóstico e os cinco grupos das capitais e o Distrito Federal. Brasil, 2001 a 2019.



Nesta casuística presenciou-se a existência da sazonalidade da TB ao nível de significância de 1%. O resultado do teste de estabilidade assumida e o teste Krusall-Wallis ($p < 0,01$), bem como o teste combinado de sazonalidade nos grupos A, D e E de capitais mostraram a presença de sazonalidade, e provavelmente presente nos grupos B e C.

Assim, houve sazonalidade em pelo menos 15 capitais estudadas: Recife, Maceió, Fortaleza, Natal, Salvador, João Pessoa, Aracaju, Curitiba, Rio de Janeiro, Porto Alegre, Florianópolis, Vitória, São Paulo, Manaus e Belém. Quanto às capitais Goiânia, Campo Grande, Cuiabá, Palmas, Distrito Federal, Belo Horizonte, Boa Vista, Macapá, Teresina, São Luís, Porto Velho e Rio Branco, foi possível concluir que houve provavelmente a presença de sazonalidade. Quanto à amplitude sazonal mensal da TB nas capitais e no Distrito Federal, o grupo C mostrou uma média anual de 40,7% mais casos de TB notificados no mês de pico (agosto) em comparação com o mês de menor detecção (fevereiro); enquanto no grupo D, a média encontrada foi 18% no mês pico (agosto) em relação ao mês com menos casos de TB (fevereiro) Tabela 1.

Tabela 1

Teste combinado de sazonalidade, mês pico/vale e amplitude sazonal média por cinco grupos de capitais e o Distrito Federal. Brasil, 2001 a 2019.

Grupo	Assumindo a estabilidade (valor de p)	Evolutiva (móvel)	Krusall-Wallis (valor de p)	Teste sombinado de sazonalidade	Mês de pico/vale	Amplitude média sazonal (%)
A	9,4 (< 0,01)	1,26 (0,21)	72,60 (< 0,01)	Presente	Março/Fevereiro	18,4
B	6,5 (< 0,01)	1,22 (0,24)	57,20 (< 0,01)	Provavelmente presente	Março/Dezembro	21,2
C	6,9 (< 0,01)	0,67 (0,83)	58,90 (< 0,01)	Provavelmente presente	Agosto/Fevereiro	40,7
D	15,0 (< 0,01)	0,98 (0,48)	95,10 (< 0,01)	Presente	Agosto/Fevereiro	18,0
E	8,9 (< 0,01)	0,72 (0,78)	72,81 (< 0,01)	Presente	Maió/Fevereiro	24,5

Grupo A: Recife, Maceió, Fortaleza, Natal, Salvador, João Pessoa e Aracaju; Grupo B: Boa Vista, Macapá, Teresina, São Luís, Porto Velho e Rio Branco; Grupo C: Goiânia, Campo Grande, Cuiabá, Palmas, Distrito Federal e Belo Horizonte; Grupo D: Curitiba, Rio de Janeiro, Porto Alegre, Florianópolis, Vitória e São Paulo; Grupo E: Belém e Manaus.

DISCUSSÃO

Neste estudo, considerou-se que o clima e as estações são distintos, mas também se observou que os picos de diagnóstico de TB intra-anual nos cinco grupos analisados não são coincidentes no Brasil. Embora o grupo A (clima tropical, quente e úmido com verão seco) tenha apresentado pico de TB em março e agosto, nas capitais do grupo B (clima tropical, período de seca curto) ele ocorreu em março; no grupo C (estações chuvosas e secas bem definidas), em agosto; o grupo D (clima subtropical - temperado), nos meses de março, agosto e outubro e; o grupo E (clima tropical úmido sem estação seca definida), de março a agosto. Com relação à comparação da sazonalidade da TB na literatura, ressalta-se que, nas regiões temperadas, o pico de notificação de TB ocorreu nos meses de abril a julho ^{3,4}, e nos países semitropicais (clima variando de tropical a temperado) como Índia ^{16,17}, Paquistão ¹⁸ e Camarões ¹⁹, a notificação de TB foi elevada de julho a setembro ^{7,17}, não coincidindo com os achados nas capitais brasileiras e no Distrito

Federal, sugerindo que a sazonalidade do clima pode não ser o fator explicativo mais relevante na sazonalidade da TB encontrada nas capitais brasileiras.

A dinâmica do funcionamento dos serviços de saúde de fatores socioeconômicos à dinâmica de adoecimento por TB, implicando na distribuição da carga e transmissão da doença ^{20,21,22}, ou seja, em diferentes países, o processo de produção da enfermidade se encontra intimamente relacionado com as condições de vida (moradia, saneamento, educação e renda) e de saúde (HIV, diabetes), sendo que as chances de desenvolver TB em favelas urbanas chegam a ser cinco vezes maiores do que em áreas socialmente mais abastadas ²³ e também ligadas a outras situações de baixa imunidade. Neste estudo avaliou-se o comportamento sazonal da TB, mas achados desse estudo indicam que o comportamento epidemiológico sofre influência de outros fatores além das características climáticas indicadas na literatura.

Na apreciação visual das séries temporais referentes aos grupos A, B, C e D, observaram-se múltiplos picos de incidência no diagnóstico de TB com variações ao longo do ano que parecem relacionados com festividades, recesso escolar e férias dos trabalhadores e que, por sua vez, provocam alterações no funcionamento dos serviços de saúde, levantando a hipótese de que o componente da sazonalidade da notificação pode estar relacionada com a oportunidade de diagnóstico da TB, ou seja, parece que o funcionamento dos serviços de saúde influencia a série temporal e o diagnóstico da TB nessas localidades ^{24,25}. O pico de casos de TB em março, por exemplo, pode ter relação com a festa de carnaval no Brasil que ocorre comumente em fevereiro, reduzindo o número de dias úteis deste mês, o que pode explicar a escassez de notificações em fevereiro e maior notificação de TB em março. Adicionalmente, o pico de TB em agosto pode ter sido impulsionado pelas férias escolares em julho no país. Outros estudos apontam que a procura por cuidados de saúde varia conforme a época do ano em virtude do próprio funcionamento e do acesso aos serviços, o que deve afetar o diagnóstico das pessoas suspeitas de TB ^{7,24,26,27}. Outro aspecto do pico de diagnóstico de TB em agosto (pelo menos nos grupos C e D) pode ser atribuído à sazonalidade das doenças de transmissão respiratórias que influencia a modulação do sistema imunológico humano desencadeando achados clínicos similares aos da TB e favorecendo o incremento da triagem para TB em contextos de manifestação da tosse ^{4,25,28,29}. Em resumo, nos meses de março e agosto, nesta casuística, houve um

aumento no diagnóstico da TB, e isso pode ser atribuído ao funcionamento dos serviços de saúde e não às questões sazonais inerentes ao agente infeccioso em estudo.

No grupo E (Manaus e Belém), diferentemente dos demais grupos estudados nessa casuística, identificou-se um padrão sazonal “semestral” sem picos oscilando ao longo do ano. Cabe ressaltar que tais localidades têm características climáticas similares e as maiores incidências da TB (> 100 casos/100 mil habitantes) ^{8,30,31}. Observou-se nesse grupo que, mesmo nos meses de menor detecção de TB, a incidência da doença foi elevada em relação às demais capitais brasileiras e ao Distrito Federal, além de mostrar crescimento de casos de TB na totalidade do período analisado ⁸. Além disso, nessas capitais, apesar de não apresentarem período de seca definido, registraram oscilações semestrais no índice de pluviosidade ^{30,31,32}, e a análise da sazonalidade demonstrou maior detecção de TB em período com menor pluviosidade na região assim como detecções mais baixas no período com maiores índices de chuva. Este achado justifica a necessidade de investigar o papel da umidade relativa do ar no aumento potencial de transmissão aérea de agentes infecciosos em função da persistência de gotículas com bacilos no ambiente ^{16,19,26}, o que pode estar influenciando o padrão sazonal da TB nessas localidades. Outra questão importante levantada pela literatura se refere à possibilidade de a sazonalidade ser mais robusta em locais ou períodos com maior carga de TB ^{7,21,33}, o que poderia estar corroborando o achado observado neste grupo.

Quanto ao grupo C, identifica-se que é provável a presença de um padrão sazonal com picos de TB em março (chuvoso) e agosto (seca), além de padrão sazonal significativo (teste de sazonalidade estável e estabilidade da série temporal), embora sem significância no teste de sazonalidade combinada. Cabe ressaltar que esse grupo trata de capitais com as menores cargas da TB no país e com certa estabilidade na detecção da doença no período estudado. Adicionalmente, a situação socioeconômica desse grupo de capitais desponta como um dos melhores IDH do Brasil ¹⁰, sendo uma região central do Brasil que registra mais horas de sol ao dia, baixa umidade, além de menor densidade populacional, fatores que sabidamente concorrem para a redução da disseminação da TB ^{1,34,35}. Por sua vez, os picos de diagnósticos identificados nesse grupo também parecem estar refletindo o comportamento de procura por atendimento em saúde, bem como o funcionamento do serviço, uma vez que os picos encontrados ocorreram em março (mês após período com poucos dias úteis e festividade cultural nacional) e agosto

(mês após período de férias escolares no país). Provavelmente, todos esses fatores estão envolvidos com o comportamento sazonal da TB identificado no Grupo C e, talvez, em função disso, seria necessário ampliar o tempo de observação para obter maior compreensão do padrão sazonal da TB nessas capitais.

Identificou-se, ainda, uma grande amplitude sazonal de 40,7% nas capitais do grupo C (clima equatorial), enquanto no grupo D (clima subtropical) a amplitude sazonal encontrada foi de apenas 18%. Tais resultados estão de acordo com achados divergentes da literatura sobre a possível existência da relação entre latitude e sazonalidade da incidência de TB ^{5,6,16,17,36}.

A dinâmica do funcionamento dos serviços de saúde parece moldar os padrões sazonais da TB nas localidades estudadas e, por sua vez, esse funcionamento depende da forma como as unidades de saúde são utilizadas, tanto pelos indivíduos que procuram por cuidados quanto pelos profissionais que os conduzem dentro das Redes de Atenção à Saúde (RAS) ³⁷. Assim, o nível de implementação de RAS determina a acessibilidade do usuário que vai desde a disponibilidade das ferramentas diagnósticas, laboratoriais, da assistência até o uso dos serviços como o acesso à linha do cuidado à pessoa com suspeita ou diagnosticada com TB. Lembrar a condição da própria doença, que pode levar até um ano para se desenvolver ⁴, e essa condição de cronicidade pode afastar a busca pela investigação diagnóstica de forma precoce. Dentro desse contexto, a aplicação prática do estudo de sazonalidade em regiões tropicais, como aqui analisado, pode permitir a identificação de barreiras de acesso aos serviços de saúde e, conseqüentemente, rever processos de trabalho que busquem soluções de melhoria do acesso à população com TB.

Apesar da importante contribuição do estudo para investigar a sazonalidade da TB nas regiões tropicais, existem algumas limitações. Por exemplo, embora haja uma coordenação nacional com comando único das normativas assistenciais, padronização de medicamentos e exames laboratoriais ofertados de forma gratuita no país, o nível assistencial dos programas de saúde não é igual nas diferentes capitais, uma vez que alguns serviços apresentam maior facilidade diagnóstica, laboratorial e assistencial. Outra questão importante trata da completude do banco de dados, além da existência de diferentes climas e uma diversidade econômica e social. Cabe lembrar, ainda, os vários mecanismos biológicos apontando que a sazonalidade pode ser impactada por interações patógeno-hospedeiro, mudanças sazonais no comportamento social do hospedeiro,

movimentos migratórios, do contato com TB, além da presença dos agentes infecciosos no ambiente e mudanças nas defesas imunológicas do hospedeiro ^{24,25}. Ressalta-se que mesmo existindo sazonalidade na incidência da TB, o ponto central foi a organização do serviço para atender às demandas, ao peso dos indicadores socioeconômicos e carga da doença, e, não necessariamente ao clima, implicado no adoecimento por TB. E, por fim, sugere-se aprofundar a investigação da sazonalidade da TB no Brasil, estratificando casos por faixa etária, sexo, sorologia para o HIV e forma clínica da doença, uma vez que esses recortes podem auxiliar na compreensão da reativação *versus* exposição recente na definição do padrão sazonal da TB, especialmente, em face das mudanças ambientais de longo prazo causadas pelo aquecimento do clima e eventos complexos como El Niño e Oscilação do Sul.

CONCLUSÕES

O presente estudo identificou padrões sazonais no diagnóstico da TB nas capitais brasileiras e no Distrito Federal. Os resultados indicam que o clima pode não ser o fator subjacente mais relevante na sazonalidade encontrada da TB no Brasil. Em particular, a oferta e/ou procura por serviços de saúde provavelmente são importantes impulsionadores das características da sazonalidade da TB nas localidades estudadas.

Assim, este estudo contribui para a literatura sobre a sazonalidade da TB no mundo, adicionando o caso brasileiro. Seus achados apontam que persiste o desafio de levantar os fatores subjacentes à sazonalidade da TB nas regiões tropicais do Hemisfério Sul. Um melhor entendimento sobre a sazonalidade de TB pode aprimorar o estabelecimento de políticas e procedimentos que reduzam o impacto dessa doença no mundo.

Agradecimentos

Agradecemos ao programa de Pós-graduação em Enfermagem, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília pelo incentivo e apoio.

REFERÊNCIAS

1. Balcells ME, García P, Tiznado C, Villarroel L, Scioscia N, Carvajal C, et al. Association of vitamin D deficiency, season of the year, and latent tuberculosis infection among household contacts. *PLoS One* 2017; 12:e0175400.
2. Chakaya J, Khan M, Ntoumi F, Aklillu E, Fatima R, Mwaba P, et al. Global Tuberculosis Report 2020 - reflections on the Global TB burden, treatment and prevention efforts. *Int J Infect Dis* 2021; 113 Suppl 1:S7-12.
3. Denholm J. Seasonality, climate change and tuberculosis: new data and old lessons. *Int J Tuberc Lung Dis* 2020; 24:469.
4. Tedijanto C, Hermans S, Cobelens F, Wood R, Andrews JR. Drivers of seasonal variation in tuberculosis incidence: insights from a systematic review and mathematical model. *Epidemiology* 2018; 29:857-66.
5. Willis MD, Winston CA, Heilig CM, Cain KP, Walter ND, MacKenzie WR. Seasonality of tuberculosis in the United States, 1993-2008. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1553-60.
6. Thorpe LE, Frieden TR, Laserson KF, Wells C, Khatri GR. Seasonality of tuberculosis in India: is it real and what does it tell us? *Lancet* 2004; 364:1613-4.
7. Andrews JR, Cobelens F, Horsburgh CR, Hatherill M, Basu S, Hermans S, et al. Seasonal drivers of tuberculosis: evidence from over 100 years of notifications in Cape Town. *Int J Tuberc Lung Dis* 2020; 24:477-84.
8. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Brasil Livre da Tuberculose: evolução dos cenários epidemiológicos e operacionais da doença. *Boletim Epidemiológico* 2019; 50(9).
9. Alvares CA, Stape JL, Sentelhas PC, Gonçalves JLM, Sparovek G. Köppen's climate classification map for Brazil. *Meteorologische Zeitschrift* 2013; 22:711-28.
10. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estatísticas por cidade e estado. <https://cidades.ibge.gov.br/> (acessado em 25/Abr/2021).
11. Rocha MS, Bartholomay P, Cavalcante MV, Medeiros FC, Codenotti SB, Pelissari DM, et al. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN): principais características da notificação e da análise de dados relacionada à tuberculose. *Epidemiol Serv Saúde* 2020; 29:e2019017.
12. Freitas W. R-bizdays. <https://github.com/wilsonfreitas/R-bizdays> (acessado em 11/Mar/2022).
13. Danielsson P-E. Euclidean distance mapping. *Computer Graphics and Image Processing* 1980; 14:227-48.
14. Ladiray D, Quenneville B. Seasonal adjustment with the X-11 method. New York: Springer; 2001.

15. Departamento de Informática do SUS. Casos de tuberculose - desde 2001 (SINAN). <https://datasus.saude.gov.br/aceso-a-informacao/casos-de-tuberculose-desde-2001-sinan/> (acessado em 04/Mar/2022).
16. Kumar V, Singh A, Adhikary M, Daral S, Khokhar A, Singh S. Seasonality of tuberculosis in Delhi, India: a time series analysis. *Tuberc Res Treat* 2014; 2014:e514093.
17. Narula P, Sihota P, Azad S, Lio P. Analyzing seasonality of tuberculosis across Indian states and union territories. *J Epidemiol Glob Health* 2015; 5:337-46.
18. Butt MF, Younis S, Wu Z, Hadi SH, Latif A, Martineau AR. The relationship between seasonality, latitude and tuberculosis notifications in Pakistan. *BMC Infect Dis* 2021; 21:210.
19. Ane-Anyangwe IN, Akenji TN, Mbacham WF, Penlap VN, Titanji VPK. Seasonal variation and prevalence of tuberculosis among health seekers in the South Western Cameroon. *East Afr Med J* 2006; 83:588-95.
20. Aragão FBA, Arcêncio RA, Fuentealba-Torres M, Carneiro TSG, Souza LLL, Alves YM, et al. Impact of social protection programs on adults diagnosed with tuberculosis: systematic review. *Rev Bras Enferm* 2021; 74:e20190906.
21. Charles T, Eckardt M, Karo B, Haas W, Kröger S. Seasonality in extra-pulmonary tuberculosis notifications in Germany 2004-2014- a time series analysis. *BMC Public Health* 2021; 21:661.
22. Pedro AS, Oliveira RM. Tuberculosis and socioeconomic indicators: systematic review of the literature. *Rev Panam Salud Pública* 2013; 33:294-302.
23. Noykhovich E, Mookherji S, Roess A. The risk of tuberculosis among populations living in slum settings: a systematic review and meta-analysis. *J Urban Health* 2019; 96:262-75.
24. Altizer S, Dobson A, Hosseini P, Hudson P, Pascual M, Rohani P. Seasonality and the dynamics of infectious diseases. *Ecol Lett* 2006; 9:467-84.
25. Martinez ME. The calendar of epidemics: seasonal cycles of infectious diseases. *PLoS Pathog* 2018; 14:e1007327.
26. Gashu Z, Jerene D, Datiko DG, Hiruy N, Negash S, Melkieneh K, et al. Seasonal patterns of tuberculosis case notification in the tropics of Africa: A six-year trend analysis in Ethiopia. *PLoS One* 2018; 13:e0207552.
27. Soetens LC, Boshuizen HC, Korthals Altes H. Contribution of seasonality in transmission of *Mycobacterium tuberculosis* to seasonality in tuberculosis disease: a simulation study. *Am J Epidemiol* 2013; 178:1281-8.
28. Liu L, Zhao X-Q, Zhou Y. A tuberculosis model with seasonality. *Bull Math Biol* 2010; 72:931-52.

29. Walaza S, Cohen C, Tempia S, Moyes J, Nguweneza A, Madhi SA, et al. Influenza and tuberculosis co-infection: a systematic review. *Influenza Other Respir Viruses* 2020; 14:77-91.
30. Moraes BC, Costa JMN, Costa ACL, Costa MH. Variação espacial e temporal da precipitação no Estado do Pará. *Acta Amaz* 2005; 35:207-14.
31. Souza EBD, Carmo AMC, Moares BC, Nacif A, Ferreira DBS, Rocha EJP, et al. Sazonalidade da precipitação sobre a Amazônia legal brasileira: clima atual e projeções futuras usando o modelo REGCM4. *Revista Brasileira de Climatologia* 2016; 18:293-306.
32. Alves JS, Belo VS, Castro RC, Silva ES. Fatores associados com a soroprevalência de anticorpos IgG e IgM anti-toxoplasma em pessoas com HIV/AIDS atendidas em um serviço de assistência especializada. *J Health Biol Sci (Online)*; 4:145-51.
33. Bras AL, Gomes D, Filipe PA, Sousa B, Nunes C. Trends, seasonality and forecasts of pulmonary tuberculosis in Portugal. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18:1202-10.
34. Fernandes FMC, Martins ES, Pedrosa DMAS, Evangelista MSN. Relationship between climatic factors and air quality with tuberculosis in the Federal District, Brazil, 2003-2012. *Braz J Infect Dis* 2017; 21:369-75.
35. Wu H, Xiong X, Zhu M, Wei J, Zhuo K, Cheng D. Effects of vitamin D supplementation on the outcomes of patients with pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2018; 18:108.
36. MacLachlan JH, Lavender CJ, Cowie BC. Effect of latitude on seasonality of tuberculosis, Australia, 2002-2011. *Emerg Infect Dis* 2012; 18:1879-81.
37. Quintero MCF, Vendramini SHF, Santos MLSSG, Santos MR, Gazetta CE, Lourenção LG, et al. Acesso ao diagnóstico da tuberculose em município brasileiro de médio porte. *Rev Salud Pública* 2018; 20:103-9.

APÊNDICE 02 – Artigo submetido: Análise da sazonalidade da tuberculose no Distrito Federal, Brasil

TITLE: Analysis of the seasonality of tuberculosis in Federal District, Brazil

TÍTULO RESUMIDO: Sazonalidade da tuberculose no Distrito Federal, Brasil

Correspondência:

Leidijany Costa Paz -

Centro Especializado em Doenças Infecciosas, Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal.

EQS 508/509 Sul, W3 Sul, Asa Sul, Brasília, DF

70351-580, Brasil.

E-mail: leidipaz@gmail.com

Agradecimento:

Agradecemos ao programa de Pós-graduação em Enfermagem, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília pelo incentivo e apoio.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter conflito de interesse.

Fonte de financiamento:

O estudo não contou com financiamento.

Aprovação do CEP: Por se tratar de dados disponíveis em banco de dados oficiais e de acesso livre à comunidade pelo DATASUS, não houve necessidade de apreciação e aprovação do estudo pelo Comitê de Ética.

Contribuição dos autores:

L. C. Paz e M. S. N. Evangelista participaram do delineamento do estudo, construção do método, análise, discussão dos resultados e revisão crítica do manuscrito. S. B. OLIVEIRA e A. F. COUTO JUNIOR colaboraram na construção do método e preparação dos resultados. F. M. C. FERNANDES contribuiu na discussão dos resultados, bem como revisão crítica do manuscrito.

RESUMO:

OBJETIVO: Investigar a sazonalidade (SA) na ocorrência da tuberculose (TB) no Distrito Federal-Brasil (DF), de 2001 a 2019. **MÉTODOS:** Estudo ecológico de séries temporais (ST) de TB, 2001 a 2019. Foi utilizado o software de ajuste sazonal X-13ARIMA-SEATS em modo automático, com decomposição aditiva. A sazonalidade foi analisada por meio do teste de Friedman (0,01%) e do teste de Kruskal-Wallis (0,01%) para SA estável. A sazonalidade em movimento foi verificada pelo teste de Friedman (0,05), e a identificável foi construída a partir da combinação dos três testes. A amplitude sazonal média anual foi calculada a partir de fatores sazonais isolados. **RESULTADOS:** No DF foram diagnosticados 6.831 casos de TB, em média 29,96 casos por mês ($\pm 6,6$). Observou-se pico de TB agosto, diminuição na detecção em novembro e dezembro, com amplitude sazonal média anual de 30,0%. O teste F e o teste de Kruskal-Wallis revelaram evidências da SA. A SA móvel não foi identificada ao nível de significância de 0,05, nem na combinação dos três testes. **CONCLUSÃO:** A sazonalidade da tuberculose não foi identificável no DF. Picos na incidência foram observados em alguns meses específicos, mostrando uma relevância da SA em nível local, o que pode refletir uma influência dos padrões de acesso aos serviços de saúde desde o início dos sintomas até a elucidação diagnóstica da doença.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To investigate seasonality (SA) in the occurrence of tuberculosis (TB) in the Federal District-Brazil (FD), from 2001 to 2019. **METHODS:** Ecological time series (ST) study of TB, 2001 to 2019. The seasonal adjustment software X-13ARIMA-SEATS was used in automatic mode, with additive decomposition. Seasonality was analyzed using Friedman's test (0.01%) and Kruskal-Wallis's test (0.01%) for stable seasonality. Moving seasonality was checked by Friedman's test (0.05), and identifiable seasonality was constructed from the combination of the three tests. The mean annual seasonal range was calculated from isolated seasonal factors. **RESULTS:** In the Federal District, 6,831 cases of TB were diagnosed, an average of 29.96 cases per month (± 6.6). A peak of TB was observed in August, decreased detection in November and December, with a mean annual seasonal amplitude of 30.0%. F-test and Kruskal-Wallis's test revealed evidence of SA. Mobile SA was not identified at the 0.05

significance level, nor in the combination of the three tests. **CONCLUSION:** The seasonality of tuberculosis was not identifiable in the DF. Peaks in incidence were observed in some specific months, showing a relevance of seasonality at the local level, which may reflect an influence of the patterns of access to health services from the onset of symptoms until the diagnostic elucidation of the disease.

Palavras-chave: Tuberculose; Sazonalidade; Clima; análise de séries temporais.

Keywords: Tuberculosis; Seasonality; Climate; Time series analysis.

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) apresenta elevada magnitude como agravo de transmissão aérea, e sofre influência de fatores sociais, demográficos, genéticos, imunossupressão, de comorbidades e de acesso aos serviços de saúde ¹⁻³. Embora ainda não completamente elucidados, os fatores climáticos e ambientais (e.g. temperatura, umidade, chuva, luz solar, altitude, poluição e sazonalidade) tem sido relacionado com a ocorrência dessa enfermidade ⁴⁻⁶.

Desde 1930, se levanta o fenômeno da variação sazonal da TB ^{5,7}, e parece ter associação com características fisiopatológicas próprias da doença e do hospedeiro, tornando a relação da TB x sazonalidade complexa ⁸. Também, existem lacunas da literatura internacional sobre a sazonalidade e a TB por regiões, uma vez que poucos estudos foram realizados em locais que não experimentam variações climáticas de forma pronunciada ao longo do ano, bem como, em áreas próximas à linha do Equador ^{5,9}. Neste sentido, os dados conhecidos na maioria dos estudos se reportam ao hemisfério norte, acima do Trópico de Câncer ^{5,8}, o que dificulta a compreensão da associação dos determinantes climáticos no hemisfério sul, nas variações sazonais na carga da TB. Considerando a região norte, a literatura tem referido picos sazonais relacionados à TB mais pronunciados na primavera e verão ^{5,8,10}.

O Distrito Federal (DF) como capital do Brasil, possui cenário epidemiológico de tuberculose dispare das outras capitais do país ¹¹, enquanto o Brasil ocupa a 20ª posição em carga da TB e 33,0% dos casos nas Américas ³, a capital da república apresenta a menor carga da TB do país, e desde 2008, reporta uma incidência muito próximo à meta de eliminação proposta pela Organização Mundial da Saúde ³, ou seja, uma incidência $\leq 10/100.000$ habitantes ¹¹. Apesar dos esforços, estudos da epidemiologia da TB local ainda seguem procurando identificar fatores que possam explicar esse fenômeno ¹¹⁻¹³. Um dos aspectos a ser analisado, seria de como a sazonalidade da ocorrência da TB resulta em movimentos oscilatórios, de mesma periodicidade na ocorrência dos eventos, em um período intra-anual ¹⁴. Enfim, esse estudo pode auxiliar na criação de estratégias que contribuam para eliminação da TB no Distrito Federal, atendendo ao objetivo do Plano pelo Fim da TB no país. O estudo objetiva analisar a sazonalidade na ocorrência da tuberculose no Distrito Federal-Brasil, de 2001 a 2018.

MÉTODOS

O estudo foi realizado no Distrito Federal (DF), Unidade Federada que abriga a capital brasileira. Localiza-se entre os paralelos de 15°30' e 16°03' de latitude sul e os meridianos de 47°25' e 48°12' de longitude oeste, na Região Centro-Oeste, ocupando o centro do Brasil e o centro leste do Estado de Goiás. O DF apresenta uma área de 5.783 km², e representa 0,06% da área do território nacional. Quanto à topografia, as altitudes variam entre 950m e 1400m, com predomínio de relevo evoluídos por processo de erosão, formados por chapadas e chapadões. Possui clima tropical, com duas estações bem definidas: um quente e chuvosa (primavera-verão), e outra fria e seca (outono-inverno). A temperatura média registrada considerando os últimos 30 anos foi de 22°C, variando entre 13°C e 28°C ao longo do ano. A pluviosidade média anual foi de 1.400 mm ¹⁵. A estimativa populacional do Distrito Federal é de 3.015.268 habitantes em 2019, a densidade populacional média de 410,8 hab./km² e urbanização, 94,7% ^{15,16}.

Trata-se de um estudo ecológico, de séries temporais com base em dados secundários. Utilizou-se a classificação do “caso” de tuberculose, recomendado pelo Programa Nacional de Controle da TB do Ministério da Saúde ¹⁷. Estes dados se encontram disponibilizados de forma eletrônica no sítio do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/tubercbr.def>. Por se tratar de dados disponíveis em bancos oficiais de acesso livre, justifica-se a ausência de apreciação ética.

Foram analisados os casos de tuberculose, considerando as variáveis demográficas, clínicas e realizado a decomposição aditiva da série temporal mensal dos casos de TB, totalizando uma série temporal de 228 observações (19 anos). O mês de diagnóstico do caso de TB foi definido como unidade de análise. Compilou-se a série histórica de casos de TB por meio de estatística descritiva de frequência, proporção, média, mediana, moda, desvio padrão, mínimo e máximo. Incluíram-se todos os casos independente da forma clínica, cor/raça, escolaridade e sexo reportados ao Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) com diagnóstico realizado entre janeiro de 2001 a dezembro de 2019, perfazendo 6.831 casos de TB. Excluídos 914 casos de recidiva, mudança de diagnóstico, reingresso pós-abandono e transferências.

Para a análise estatística dos dados utilizou-se o teste de Friedman (significância <0,1%) e do teste de Kruskal-Wallis (significância <1,0%) buscando identificar a sazonalidade estável. A sazonalidade móvel foi verificada por meio do teste de Friedman (significância <5,0%) e a

sazonalidade identificável foi construída a partir da combinação dos três testes acima descritos¹⁸. O processo foi desenvolvido no ambiente R de computação estatística (software R versão 4.1.2)¹⁹ e os testes combinados no pacote RJDemetra que consiste em uma interface para o software de ajuste sazonal 'JDemetra+' versão 2.2.3²⁰.

A amplitude sazonal média anual foi calculada a partir dos fatores sazonais isolados e definida como a fração onde o numerador foi estabelecido pela diferença entre os meses com a maior e a menor contagem de casos de TB no período, e o denominador sendo o número médio de casos do período estudado, assim obteve-se uma proporção da contagem média anual de casos.

RESULTADOS

Foram diagnosticados no Distrito Federal 6.831 casos de TB entre janeiro de 2001 a dezembro de 2019. Em média, foram identificados 29,96 casos de TB ($\pm 6,6$) por mês, com uma mediana de 30 casos, moda de 33 pessoas, mínimo de 12 e máximo de 48 doentes mensais. A maior proporção de casos de TB foi entre homens, com 4.368 pessoas (63,9%), 42,8% na faixa etária de 20 a 39 anos de idade (2.921), negros com 55,3% (3.780), apresentação clínica de TB pulmonar de 74,1% (5.065), 39,8% dos casos com baciloscopia de escarro positiva (2.546) e 52,4% dos testes HIV negativos (3.577) (Tabela 1).

A Figura 1 apresenta a série temporal (ST) decomposta. Na primeira janela, a ST original mostrou os números de casos de TB observados mensalmente no Distrito Federal; a segunda, assinalou a tendência da TB no tempo, apontando uma oscilação não uniforme da notificação dos casos de TB, inclusive com evidência em dois momentos de uma queda expressiva da detecção dos casos, correspondente ao período de 2008 a 2012, bem como, no ano de 2017. Por sua vez, a terceira janela referente ao componente sazonal, apontou movimentos oscilatórios na mesma periodicidade intra-anual, e, repetitivo ao longo da série histórica. Essa característica, tanto no componente sazonal (Figura 1) como nos correspondentes de fatores de ajuste sazonal (Tabela 2), revelaram que o mês de agosto apresenta um número crescente de casos de TB, assim como um registro menor nos meses de novembro e dezembro, na totalidade dos 19 anos analisados. No componente irregular ou quarta janela (Figura 1), observaram-se todos os efeitos que não foram incorporados pela ST via os três componentes anteriormente citados, ou seja, foi observada uma variação aleatória, também denominada de ruído branco.

Considerando a Figura 2, verificou-se que a média e a variância observadas não foram constantes nesta ST, entretanto, houve maior mediana e média na detecção de casos de TB no mês de agosto, bem como, assinalou-se menor variabilidade no quantitativo de casos, também, em agosto. Setembro foi o segundo mês em média de ocorrência de casos no Distrito Federal e o com maior variabilidade na ocorrência dos casos na série estudada. Enquanto os meses de novembro e dezembro apresentaram uma menor ocorrência dos casos, também apresentaram importantes variações de TB ao longo dos 19 anos. A amplitude sazonal anual média observada foi de 30,0%, com uma variação ajustada sazonalmente de -7 a +6 casos (Tabela 2).

Os testes não paramétricos para a presença de sazonalidade estável, identificaram que a sazonalidade esteve presente no nível de significância de 0,1%. Quando se aplicou os testes, considerando um contexto de estabilidade, também se registrou evidências da sazonalidade do diagnóstico das pessoas com TB em nível de 1,0%. No entanto, não foi identificada sazonalidade móvel à TB quando analisada com nível de significância de 0,5. Por fim, a combinação dos três testes não encontrou associação entre sazonalidade e TB no Distrito Federal (Tabela 3).

DISCUSSÃO

O Brasil pertence ao grupo de países com alta carga da doença, tanto pelo número de casos de TB, como pela associação TB e HIV. Em 2019, enquanto o país apresentou uma incidência de 37,1 casos por 100.000 habitantes, o Distrito Federal assinalou uma incidência de 11,35/100.000 habitantes, sendo a segunda capital com a menor taxa de incidência de TB no país e a menor na região Centro-Oeste. Ou seja, essa incidência é muito próxima à meta de redução global da doença proposta pela Organização Mundial de Saúde ^{3,11}, que é de 10 casos/100.000 habitantes. Considerando esse cenário dispare, de país de alta carga de doença, a distribuição dos casos entre o sexo, faixa etária, raça/cor e apresentação clínica seguem similares aos achados regionais e nacional ¹¹.

A sazonalidade da TB tem sido registrada mundialmente, e considerada consistente frente as diferentes cargas da doença TB ⁵. No hemisfério norte a sazonalidade da TB foi identificada, com relatos de picos de notificação da TB nos meses de março a agosto, temporada primavera/verão; e uma queda na identificação do agravo entre outubro e fevereiro, temporada de outono/inverno na região. No hemisfério sul, os padrões sazonais relatados reportam uma maior ocorrência dos casos de TB entre agosto e dezembro, período que compreende o inverno

e a primavera. E a menor detecção dos casos, nos meses de março a julho, caracterizados pelas estações do outono e inverno nessa região^{5,8}. Apesar de a sazonalidade da TB ter sido relatada em muitos trabalhos, os resultados não mostram uma distribuição semelhante no mundo^{5,8}. Essa insuficiência torna-se mais relevante nas regiões próximas à linha do equador, onde as estações anuais não são bem definidas, e, portanto, as evidências da sazonalidade da TB têm sido contraditórias^{5,8,21,22}. Nesta casuística, os meses de abril, agosto e setembro apresentaram um número crescente de casos novos de TB, assim como, um registro menor em novembro e dezembro. Provavelmente, essa queda na identificação dos casos de TB, refletem muito mais lacunas na implementação de ações programáticas pelos serviços de saúde, do que uma diminuição da circulação do agente infeccioso no Distrito Federal.

Na série histórica de 19 anos da vigilância epidemiológica dessa enfermidade, foi observado pico no diagnóstico de TB em agosto, com diminuição mais pronunciada da detecção dos casos nos meses de novembro e dezembro, com uma amplitude sazonal anual média de 30,0%. Essa amplitude está muito próxima à encontrada nos EUA com 33,6%²³ e Países Baixos – 29,2%²⁴. Tedjano et al (2018), calcularam a amplitude sazonal padronizada a partir de 34 estudos em revisão sistemática e identificaram uma média de 17,1% (variação: 2,7 a 85,5%) após a ponderação pelo tamanho da amostra de cada trabalho.

Em análise trimestral, no período 2003/2012, foi identificado no Distrito Federal uma maior ocorrência de tuberculose no inverno¹². O presente estudo com uma série histórica maior, nível de desagregação mensal, também identificou sazonalidade no inverno a partir da decomposição com X-13. Apesar do resultado observado, significativo à nível de 1% (sazonalidade estável) e considerada presente (assumindo a estabilidade), a sazonalidade móvel não foi presente quando avaliada ao nível de 5,0%, bem como, não foi identificável após a combinação dos testes empregados. Ressalta-se que o modelo aqui empregado verificou os efeitos de calendário (ano bissexto, páscoa e dias úteis).

O Distrito Federal está localizado em uma área intertropical, onde estudos anteriores também não revelaram um forte padrão sazonal^{21,22}. Entretanto, cabe ressaltar que os estudos nessa região ainda são escassos e exprimem contradições; enquanto na Austrália e na Índia, que são áreas mais próximas do equador, não mostraram presença de TB considerando a sazonalidade^{25,26}. Também, nos Estados Unidos não foi identificada diferença na sazonalidade, quando estratificada pela latitude^{23,27}. Já em Macapá, cidade da região amazônica brasileira, foi

identificado maior ocorrência da TB nos meses entre dezembro e junho, período que coincide com as chuvas do chamado inverno amazônico ²⁸.

Tais achados podem estar ancorados na condição do Distrito Federal mostrar menor variabilidade na aglomeração humana, bem como, existe uma relativa estabilidade no clima e nos níveis de radiação solar. O clima do Distrito Federal é o tropical com estação seca (Aw - climática de Köppen-Geiger), temperaturas médias mensais superiores a 22°C e precipitação média de 1.400 milímetros anuais, concentradas entre os meses de outubro a abril. Durante a estação seca (maio a setembro), os níveis de umidade relativa do ar reduzem, podendo alcançar valores inferiores a 30,0%. Apesar de o DF, não registrar média mensais de temperatura muito baixas, os meses de junho até meados de agosto, a população enfrenta importante mudança térmica, particularmente, com noites frias e intenso calor durante o dia, sendo que no auge da tarde, a umidade pode cair para menos de 17,0% ¹⁵.

Vale ressaltar que níveis de umidade muito baixos na estação seca, agredem as mucosas respiratórias, aumentando a suscetibilidade à manifestação de doenças respiratórias agudas ²⁹. As consequências de infecções virais respiratórias agudas em indivíduos infectados pelo bacilo de Koch, não foram bem estudadas até o momento, entretanto, os relatos apontam uma influência negativa da infecção pelo vírus *influenza A*, antes ou durante a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*, aumentando significativamente a suscetibilidade dos hospedeiros ao adoecimento por TB ³⁰⁻³². Por sua vez, essa maior procura pelos serviços de saúde em decorrência das afecções respiratórias pode estar impulsionando o pico de diagnóstico no mês de agosto no Distrito Federal, uma vez que faz parte do protocolo de triagem para TB, os sintomáticos respiratórios.

Ao interpretar os resultados nessa casuística, algumas limitações podem ser apontadas. Primeiro, utilizou-se os dados oficiais com bases secundárias, ressaltando-se que se trata de uma fonte de dados do Ministério da Saúde do Brasil sobre tuberculose, e que está sujeita à subnotificação da enfermidade. Segundo, não foram incorporados no presente estudo ajustes que pudessem mitigar a influência do tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico do caso. Terceiro, no presente estudo a sazonalidade da incidência de TB não foi estratificada segundo faixa etária, infecção HIV, forma clínica e confirmação laboratorial, sendo recomendado a expansão do presente trabalho com a exploração dessas variáveis.

Ressalta-se que a diminuição na detecção dos casos nos meses de novembro a dezembro no DF, podem refletir a redução do comportamento da população na busca de serviços de saúde, particularmente, pela redução do acesso, ou seja, a baixa disponibilidade de serviços de saúde nos meses em que ocorrem férias, reforçando a importância de aprofundamento da investigação sobre o(s) mecanismo (s) envolvendo a sazonalidade da tuberculose no Distrito Federal.

O presente estudo não encontrou sazonalidade identificável da tuberculose no Distrito Federal – Brasil. Entretanto, observou-se alguns picos de incidência especificamente em alguns meses, mostrando uma relevância da sazonalidade no nível local, refletido nos padrões de acesso, no tempo gasto desde o início dos sintomas até a elucidação diagnóstica da enfermidade. Desta forma, o componente da sazonalidade provê informações úteis ao processo decisório, na medida em que fatores sazonais são relevantes para o planejamento de curto e médio prazo, bem como, para a operacionalização das estratégias de controle da TB, e ao mesmo tempo, permite aos gestores uma vigilância mais acurada dos casos considerando tais meses.

REFERÊNCIAS

1. Balcells ME, García P, Tiznado C, et al. Association of vitamin D deficiency, season of the year, and latent tuberculosis infection among household contacts. *PLOS ONE*. 2017;12(4):e0175400. doi:10.1371/journal.pone.0175400
2. Bertolozzi MR, Takahashi RF, França FO de S, Hino P. A ocorrência da tuberculose e sua relação com as desigualdades sociais: Estudo de revisão Integrativa na Base PubMed. *Esc Anna Nery*. 2019;24. doi:10.1590/2177-9465-EAN-2018-0367
3. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2021*. World Health Organization; 2021. Accessed December 2, 2021. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/346387>
4. Soetens LC, Boshuizen HC, Korthals Altes H. Contribution of seasonality in transmission of Mycobacterium tuberculosis to seasonality in tuberculosis disease: a simulation study. *American journal of epidemiology*. 2013;178(8):1281-1288.
5. Tedijanto C, Hermans S, Cobelens F, Wood R, Andrews JR. Drivers of seasonal variation in tuberculosis incidence: insights from a systematic review and mathematical model. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2018;29(6):857.
6. Wingfield T, Schumacher SG, Sandhu G, et al. The seasonality of tuberculosis, sunlight, vitamin D, and household crowding. *The Journal of infectious diseases*. 2014;210(5):774-783.
7. Denholm J. Seasonality, climate change and tuberculosis: new data and old lessons. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2020;24(5):469-469. doi:10.5588/ijtld.20.0088
8. Santos LG, Pires GN, Bittencourt LRA, Tufik S, Andersen ML. Chronobiology: relevance for tuberculosis. *Tuberculosis*. 2012;92(4):293-300.
9. Ballif M, Zürcher K, Reid SE, et al. Seasonal variations in tuberculosis diagnosis among HIV-positive individuals in Southern Africa: analysis of cohort studies at antiretroviral treatment programmes. *BMJ Open*. 2018;8(1):e017405. doi:10.1136/bmjopen-2017-017405
10. Fares A. Seasonality of tuberculosis. *Journal of global infectious diseases*. 2011;3(1):46. doi:10.4103/0974-777X.77296
11. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Boletim Epidemiológico de Tuberculose*. Vol Volume Especial. Ministério da Saúde; 2021. https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/24/boletim-tuberculose-2021_24.03
12. Fernandes FM de C, Martins E de S, Pedrosa DMAS, Evangelista M do SN. Relationship between climatic factors and air quality with tuberculosis in the Federal District, Brazil, 2003-2012. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2017;21(4):369-375. doi:10.1016/j.bjid.2017.03.017

13. Rodrigues OMM, Tauil PL. Aspectos clínicos e epidemiológicos da tuberculose no Distrito Federal (2006 a 2015). *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2019;22:e190055.
14. Ferreira PGC. *Análise de séries temporais em R: Curso introdutório*. GEN Atlas; 2018.
15. CODEPLAN. Estudo Urbano e Ambiental: consolidado do Distrito Federal. Published online 2018. <http://www.codeplan.df.gov.br/wp-content/uploads/2018/02/Estudo-Urbano-e-Ambiental-Consolidado-do-Distrito-Federal-23-07-18.pdf>
16. IBGE. Estatísticas Por Cidade e Estado. Published 2020. Accessed April 25, 2021. <https://cidades.ibge.gov.br/>
17. Brasil; Ministério da Saúde. *GUIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE*. 5ª. Ministério da Saúde; 2021. https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/vigilancia/guia-de-vigilancia-em-saude_5ed_21nov21_isbn5.pdf
18. Ladiray D, Quenneville B. *Seasonal Adjustment with the X-11 Method*. Vol 158. Springer New York; 2001. doi:10.1007/978-1-4613-0175-2
19. R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Published 2021. <https://www.R-project.org/>
20. GRUDKOWSKA, S. JDemetra + Reference Manual. Published online 2017.
21. Jaganath D, Wobudeya E, Sekadde MP, Nsangi B, Haq H, Cattamanchi A. Seasonality of childhood tuberculosis cases in Kampala, Uganda, 2010-2015. *PloS one*. 2019;14(4):e0214555.
22. Wah W, Das S, Earnest A, et al. Time series analysis of demographic and temporal trends of tuberculosis in Singapore. *BMC public health*. 2014;14(1):1-10.
23. Chen MP, Shang N, Winston CA, Becerra JE. A Bayesian analysis of the 2009 decline in tuberculosis morbidity in the United States. *Statistics in medicine*. 2012;31(27):3278-3284.
24. Korthals Altes H, Kremer K, Erkens C, Van Soolingen D, Wallinga J. Tuberculosis seasonality in the Netherlands differs between natives and non-natives: a role for vitamin D deficiency? *The international journal of tuberculosis and lung disease*. 2012;16(5):639-644.
25. MacLachlan JH, Lavender CJ, Cowie BC. Effect of latitude on seasonality of tuberculosis, Australia, 2002–2011. *Emerging infectious diseases*. 2012;18(11):1879.
26. Narula P, Sihota P, Azad S, Lio P. Analyzing seasonality of tuberculosis across Indian states and union territories. *Journal of epidemiology and global health*. 2015;5(4):337-346.
27. Willis MD, Winston CA, Heilig CM, Cain KP, Walter ND, Mac Kenzie WR. Seasonality of tuberculosis in the United States, 1993–2008. *Clinical infectious diseases*. 2012;54(11):1553-1560.

28. Giacomet CL, Santos MS, Berra TZ, et al. Temporal trend of tuberculosis incidence and its spatial distribution in Macapá - Amapá. *Rev Saude Publica*. 2021;55:96. doi:10.11606/s1518-8787.2021055003431
29. Mendy J, Jarju S, Heslop R, Bojang AL, Kampmann B, Sutherland JS. Changes in Mycobacterium tuberculosis-specific immunity with influenza co-infection at time of TB diagnosis. *Frontiers in immunology*. 2019;9:3093.
30. Flórido M, Grima MA, Gillis CM, et al. Influenza A Virus Infection Impairs Mycobacteria-Specific T Cell Responses and Mycobacterial Clearance in the Lung during Pulmonary Coinfection. *The Journal of Immunology*. 2013;191(1):302-311. doi:10.4049/jimmunol.1202824
31. Redford PS, Mayer-Barber KD, McNab FW, et al. Influenza A virus impairs control of Mycobacterium tuberculosis coinfection through a type I interferon Receptor-Dependent pathway. *The Journal of infectious diseases*. 2014;209(2):270-274. doi:https://doi.org/10.1093/infdis/jit424
32. Ring S, Eggers L, Behrends J, et al. Blocking IL-10 receptor signaling ameliorates Mycobacterium tuberculosis infection during influenza-induced exacerbation. *JCI insight*. 2019;4(10).

Tabela 1 - Casos de tuberculose segundo variáveis demográficas e clínicas do Distrito Federal, Brasil (2001 a 2019).

Variáveis	Categorias	Total	Proporção (%)	Média mensal	Mediana	Moda	Desvio padrão	Variância	Mínimo	Máximo
Todos os casos		6.831	100,0	29,96	30	33	6,61	43,70	12	48
Sexo	Masculino	4.368	63,9	19,16	19	21	5,17	26,69	7	34
	Feminino	2.463	56,4	10,80	11	13	3,59	12,91	3	22
Idade	<15 anos	278	11,3	1,22	1	1	1,37	1,87	0	8
	15 - 19 anos	235	3,4	1,03	1	1	0,98	0,96	0	4
	20 - 39 anos	2.921	42,8	12,81	13	12	3,88	15,03	3	26
	40 - 59 anos	2.261	33,1	9,92	9	8	3,61	13,02	1	21
	60 e mais anos	1.136	16,6	4,98	5	4	2,42	5,86	0	16
Raça/cor	Branco	1.996	29,2	8,75	9	9	4,00	15,97	0	20
	Negro ¹	3.780	55,3	16,58	17	19	6,08	37,00	0	35
	Amarelo + Indígena	117	1,7	0,51	0	0	0,76	0,58	0	4
	Ignorado	826	12,1	4,11	3	2	5,90	34,80	0	36
Forma Clínica	Pulmonar	5.065	74,1	22,21	22	23	5,65	31,87	8	42
	Extrapulmonar	1.756	25,7	7,70	7,5	8	3,04	9,22	2	17
Baciloscopia	Positivo	2.719	39,8	11,93	11	10	3,91	15,31	3	24
	Negativo	2.260	33,1	9,91	9	8	4,10	16,80	2	26
	Outros ²	1.852	27,1	8,12	8	8	3,22	10,35	1	19
Sorologia para o HIV	Positiva	766	11,2	3,36	3	3	2,04	4,17	0	11
	Negativa	3.577	52,4	15,69	16	15	7,00	49,06	1	37
	Outros ³	2.488	36,4	10,9	9	5	7,4	54,7	0	37

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) – disponibilizado em www.datasus.gov.br acessado em março de 2021.

¹ Negro= Pardo e preto.²Outros: Baciloscopia não realizada, informação em branco ou ignorada, ou não se aplica.

³Outros: Resultados em andamento, informação em branco ou ignorada.

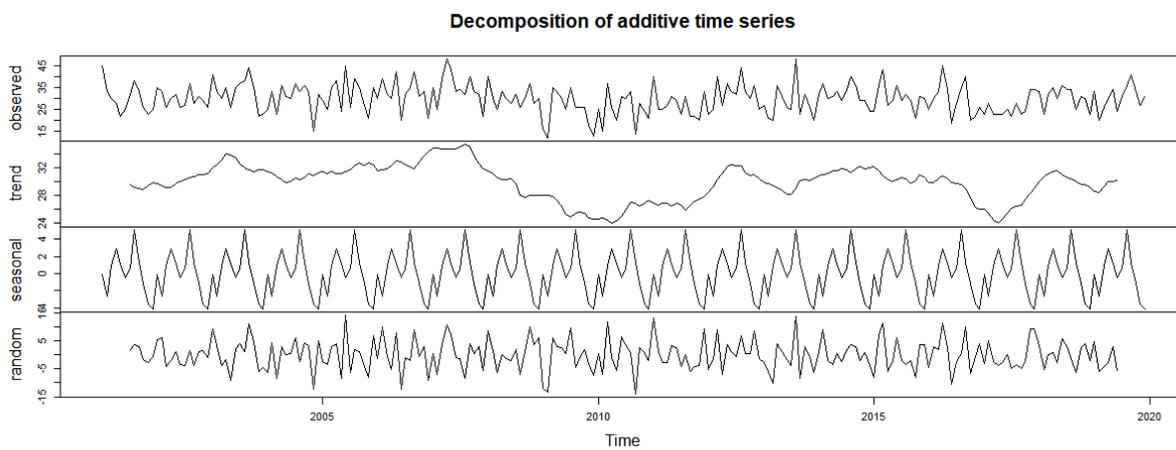


Figura 1 - Decomposição aditiva da série temporal mensal dos casos de TB no Distrito Federal, Brasil (2001 a 2019).

Tabela 02 - Fator sazonal da ocorrência mensal de TB no Distrito Federal, Brasil (2001 a 2019).

Ano/Mês	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Mai	Junho	Julho	Agosto	Setembro	Outubro	Novembro	Dezembro
2001	3	1	-2	1	-2	-2	2	6	3	-1	-6	-4
2002	3	1	-1	1	-1	-2	1	6	3	-1	-6	-4
2003	3	0	-1	1	0	-2	1	5	4	-1	-5	-5
2004	3	-1	-1	1	0	-2	1	4	4	-1	-4	-5
2005	2	-1	0	1	1	-1	1	4	4	-1	-4	-5
2006	1	-3	1	2	2	-1	2	3	3	0	-4	-6
2007	0	-3	2	2	3	0	1	3	3	-1	-4	-6
2008	0	-4	2	2	3	0	1	3	2	-1	-3	-6
2009	0	-5	3	2	3	0	1	4	2	-1	-3	-6
2010	-1	-4	3	2	3	1	0	4	1	-1	-2	-7
2011	-1	-4	3	2	3	1	0	4	1	-1	-2	-6
2012	-2	-3	3	2	3	1	0	5	0	-2	-1	-6
2013	-2	-2	3	2	2	2	0	5	0	-2	-1	-5
2014	-3	-2	2	2	2	2	0	5	-1	-2	-1	-4
2015	-3	-1	2	2	1	2	-1	5	-1	-2	-1	-4
2016	-3	0	1	2	1	1	-1	5	-1	-2	-1	-4
2017	-3	0	1	3	0	1	0	5	0	-2	-1	-3
2018	-3	1	1	3	0	1	0	4	0	-3	-1	-3
2019	3	1	2	2	0	0	1	5	1	-2	-3	-4
Média	0	-2	1	2	1	0	1	4	2	-1	-3	-5

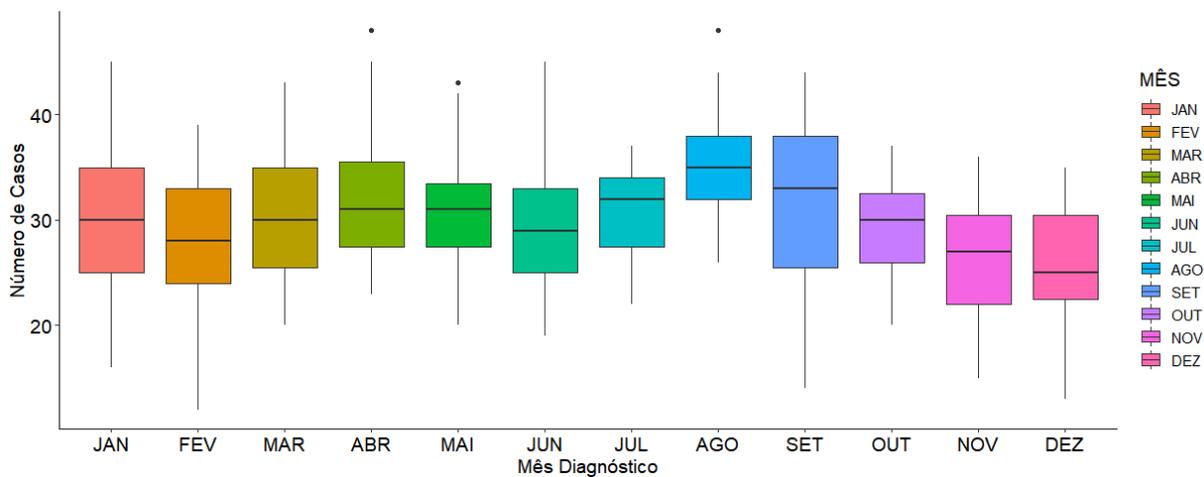


Figura 2 - Box-plot da distribuição mensal dos casos de tuberculose. Distrito Federal, Brasil, (2001 a 2019)

Tabela 3 - Teste para a presença de sazonalidade na ocorrência de tuberculose no Distrito Federal, Brasil (2001 - 2019).

	Estatística	Distribuição	Valor de P	Interpretação	
Testes não paramétricos para sazonalidade estável	Teste de Friedman	29,437	11	0,0019	Sazonalidade estável presente no nível de 1 por cento
	Teste Kruskal-Wallis	30,657	11	0,0012	Sazonalidade estável presente no nível de 1 por cento
Teste para a presença de sazonalidade assumindo estabilidade	Teste de Friedman	3,199	F com 11 graus de liberdade no numerador e 216 graus de liberdade no denominador	0,0005	Sazonalidade presente no nível de 1 por cento
Teste para a sazonalidade em movimento	Teste de Friedman	14,261	F com 18 graus de liberdade no numerador e 198 graus de liberdade no denominador	0,1223	Sazonalidade em movimento não presente
Teste combinado de sazonalidade					Sazonalidade identificável provavelmente não está presente