



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**TUBERCULOSE EM INSTITUIÇÕES PENAIS DO RIO GRANDE DO
SUL: ANÁLISES EPIDEMIOLÓGICA E MOLECULAR**

Caroline Busatto

Rio Grande, 2022



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**TUBERCULOSE EM INSTITUIÇÕES PENAIS DO RIO GRANDE DO
SUL: ANÁLISES EPIDEMIOLÓGICA E MOLECULAR**

Caroline Busatto

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Ivy Bastos Ramis

Co-orientadores: Profa. Dra. Lia Gonçalves Possuelo

Prof. Dr. Pedro Eduardo Almeida da Silva

Rio Grande, 2022

Caroline Busatto

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

**TUBERCULOSE EM INSTITUIÇÕES PENAIS DO RIO GRANDE DO SUL:
ANÁLISES EPIDEMIOLÓGICA E MOLECULAR**

Banca Examinadora

Prof. Dr. Julio Henrique da Rosa Croda – UFMS

Prof. Dr. Rodrigo Dalke Meucci – FURG

Prof^a. Dr^a. Andrea Von Groll – FURG

Prof^a. Dr^a. Melissa Orzechowski Xavier (Suplente) – FURG

Prof^a. Dra. Ivy Bastos Ramis - FURG

Prof^a. Dr^a. Lia Gonçalves Possuelo - UNISC

Prof. Dr. Pedro Eduardo Almeida da Silva - FURG

*Dedico este trabalho aos meus pais
Ivo Busatto e Marinez Giacobe Busatto,
por nunca terem medido esforços para
me apoiar nesta longa caminhada.*

AGRADECIMENTOS

Aos professores membros da banca, pela disponibilidade e importante contribuição com este trabalho.

A todos os colegas e professores do Núcleo de Pesquisa em Microbiologia Médica (NUPEMM), pelo aprendizado, companheirismo, ajuda e amizade.

Aos professores Ivy Bastos Ramis, Pedro Eduardo Almeida da Silva e Lia Possuelo, pela orientação, paciência e confiança. Por sempre me incentivarem, e mais do que isso, me mostrarem o caminho.

À Universidade Federal do Rio Grande, ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, pela oportunidade de realizar a Pós-Graduação e concessão da bolsa de estudos.

À toda equipe do Laboratório Central de Saúde Pública do Rio Grande do Sul (LACEN/RS), e da 8ª Delegacia Penitenciária Regional (SUSEPE) pela ajuda na realização deste trabalho.

À minha família e meus amigos, pelo carinho, paciência e por estarem comigo nesta jornada.

À todos que contribuíram para a concretização deste sonho.

Muito obrigada!

RESUMO

A tuberculose (TB), por se tratar de uma grave doença infectocontagiosa, é uma das prioridades do Ministério da Saúde, sendo que o seu controle é considerado um desafio, principalmente entre as populações de maior risco, como as pessoas privadas de liberdade (PPL). Há um reconhecimento crescente do elevado risco de adquirir TB em prisões, o que está associado com precários ou inexistentes serviços de saúde, com a superlotação e a ventilação deficiente destes locais, bem como com as fragilidades sociais inerentes ao próprio indivíduo. Neste contexto, o objetivo deste estudo foi analisar os dados epidemiológicos de PPL diagnosticadas com TB e a diversidade genética de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* de PPL do estado do Rio Grande do Sul (RS), Brasil. Trata-se de um estudo transversal e retrospectivo, que incluiu notificações de TB, e cepas de *M. tuberculosis*, provenientes de PPL do RS, entre o período de 2013 a 2018. Os dados clínicos, epidemiológicos, prisionais e laboratoriais dos pacientes foram obtidos no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), no Levantamento Nacional de Informações Penitenciárias (INFOPEN) e nas fichas de registro do Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN) do RS. As cepas utilizadas no estudo foram provenientes do banco de cepas do LACEN/RS. A caracterização molecular das cepas foi realizada através da técnica de MIRU-VNTR 15 *loci* (*mycobacterial interspersed repetitive units - variable number of tandem repeats*). Os achados deste estudo resultaram em quatro manuscritos. O primeiro consistiu em uma revisão integrativa que abordou a epidemiologia da TB e as estratégias de controle realizadas em países com maior população carcerária. O segundo, analisou a completude de 3.557 notificações de TB em PPL do RS. Nas fichas de notificação, 80% das variáveis analisadas tiveram de 75,1% a 100% de completude. No entanto, as variáveis tratamento diretamente observado (TDO) e baciloscopia de 6º mês tiveram de 50,1% e 75% de completude, respectivamente. O terceiro manuscrito analisou os indicadores epidemiológicos e operacionais de controle da TB. No período do estudo, a maior taxa de incidência de TB foi no ano de 2017 com 1.465 casos por 100 mil indivíduos. A proporção de casos novos de TB pulmonar confirmados por critérios laboratoriais foi de 52,6%. No entanto, a proporção de casos novos de TB testados para HIV foi de 83,4% e entre os testados, 12,9% estavam coinfectados pelo HIV. Por fim, o último manuscrito, avaliou a epidemiologia molecular de 598 cepas de *M. tuberculosis* e identificou que 37,5% (224) estavam agrupadas em 53 clusters. Os tamanhos dos clusters variaram de 2 a 34 cepas. Através dos dados encontrados neste estudo, foi possível conhecer o perfil epidemiológico das PPL diagnosticadas com TB, e compreender a dinâmica de transmissão do *M. tuberculosis*. Importantes dados para traçar estratégias para interromper a cadeia de transmissão do *M. tuberculosis*, através da otimização de medidas de controle, evitando a disseminação do microrganismo intra e extramuros.

Palavras-chave: Tuberculose; Saúde prisional; Genotipagem; Epidemiologia

ODS contemplados: 3 (Saúde e Bem-Estar), 4 (Educação de Qualidade), 10 (Redução das desigualdades), 16 (Paz, Justiça, e instituições eficazes).

ABSTRACT

Tuberculosis (TB), as it is a serious infectious disease, is one of the priorities of the Ministry of Health, and its control is considered a challenge, especially among populations at greater risk, such as prisoners. There is a growing recognition of the high risk of acquiring TB in prisons, which is associated with precarious or non-existent health services, with overcrowding and poor ventilation in these places, as well as with the social weaknesses inherent to the individual himself. In this context, the aim of this study was to analyze the epidemiological data of prisoners diagnosed with TB and the genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* strains of prisoners from the state of Rio Grande do Sul (RS), Brazil. This is a cross-sectional and retrospective study, which included notifications of TB, and *M. tuberculosis* strains, from prisoners in RS, between 2013 and 2018. Clinical, epidemiological, prison and laboratory data of patients were obtained in the Notifiable Diseases Information System (SINAN), in the National Survey of Penitentiary Information (INFOPEN) and in the registration forms of the Central Public Health Laboratory (LACEN) of RS. The strains used in the study came from the strain bank of LACEN/RS. The molecular characterization of the strains was performed using the MIRU-VNTR 15 loci technique (mycobacterial interspersed repetitive units - variable number of tandem repeats). The findings of this study resulted in four manuscripts. The first consisted of an integrative review that addressed the epidemiology of TB and control strategies carried out in countries with the largest prison population. The second analyzed the completeness of 3,557 TB notifications in prisoners in RS. In the notification forms, 80% of the variables analyzed had 75.1% to 100% completeness. However, the variables directly observed treatment (DOT) and 6th month bacilloscopy had 50.1% and 75% completeness, respectively. The third manuscript analyzed the epidemiological and operational indicators of TB control. During the study period, the highest TB incidence rate was in 2017, with 1,465 cases per 100,000 individuals. The proportion of new cases of pulmonary TB confirmed by laboratory criteria was 52.6%. However, the proportion of new TB cases tested for HIV was 83.4% and among those tested, 12.9% were coinfecting with HIV. Finally, the last manuscript evaluated the molecular epidemiology of 598 strains of *M. tuberculosis* and identified that 37.5% (224) were grouped into 53 clusters. Cluster sizes ranged from 2 to 34 strains. Through the data found in this study, it was possible to know the epidemiological profile of prisoners diagnosed with TB, and to understand the dynamics of transmission of *M. tuberculosis*. Important data to outline strategies to interrupt the transmission chain of *M. tuberculosis*, through the optimization of control measures, avoiding the dissemination of the microorganism inside and outside the walls.

ODS covered: 3 (Health and Well-Being), 4 (Quality Education), 10 (Reduce inequalities), 16 (Peace, Justice, and effective institutions).

LISTA DE ABREVIÇÕES E SIGLAS

BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
BCG	Bacille Calmette-Guérin
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DNC	Doenças de Notificação Compulsória
DR	Direct Repeat
eAPP	Equipes de atenção primária prisional
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
MDR	Multidrogarresistente
MIRU- VNTR	<i>Mycobacterial Interspersed Repetitive Units - Variable Number of Tandem Repeats</i>
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
Pb	pares de bases
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PNAISP	Política Nacional de Atenção Integral à Saúde das Pessoas Privadas de Liberdade no Sistema Prisional
PPL	Pessoas privadas de liberdade
RFLP	<i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i>
RS	Rio Grande do Sul
SGT	Sequenciamento de genoma total
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SIS	Sistemas de informações em Saúde
TARV	Terapia antirretroviral
TB	Tuberculose
TDO	Tratamento diretamente observado
XDR	Extensivamente resistente aos antimicrobianos

LISTA DE TABELAS

Artigo 2

Tabela 1: Completude das variáveis da ficha de notificação de TB do SINAN, 2014-2018, Rio Grande do Sul, Brasil.	69
--	----

Artigo 3

Table 1. Description of tuberculosis epidemiological and operational indicators.	88
--	----

Table 2. Epidemiological and operational indicators of TB in prisoners in Rio Grande do Sul state, 2014-2018.	89
---	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Taxas de incidência de TB no mundo, 2020.	15
Figura 2: População prisional e vagas no Brasil, 2000 a 2021.	23
Figura 3: Proporção de casos novos de TB nas PPL do Brasil, 2010 a 2019.	25

Artigo 1

Figure 1: Geographic representation of the prevalence of <i>M. tuberculosis</i> in prisoners.	50
---	----

Figure 2: Main TB control measures to decrease TB burden in prison.	51
---	----

Artigo 2

Figura 1: Localização das eAPP responsáveis por 52,9% das notificações no RS.	68
---	----

Artigo 3

Figure 1. Regional Penitentiary Delegacy (DPR) of Rio Grande do Sul state, Brazil	86
---	----

Figure 2. (A) Total tuberculosis cases in prisoners of Rio Grande do Sul per year; (B) Total prisoners in Rio Grande do Sul per year.	86
---	----

Artigo 4

Figure 1: Information regarding the largest cluster in the study, cluster 5.	xx
--	----

Figure 2: Distribution of the four largest clusters by the RS state.	xx
--	----

SUMÁRIO

1	1.INTRODUÇÃO	12
2	2. REFERENCIAL TEÓRICO	14
3	2.1 Tuberculose e epidemiologia.....	14
4	2.2 Agente etiológico	15
5	2.3 Transmissão	16
6	2.4 Diagnóstico.....	17
7	2.5 Tratamento e Resistência aos antimicrobianos	18
8	2.6 Sistemas de Informações em Saúde (SIS).....	20
9	2.7 Sistema prisional	22
10	2.8 Epidemiologia Molecular	26
11	3. OBJETIVOS	30
12	3.1 OBJETIVO GERAL	30
13	3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
14	4. HIPÓTESES.....	31
15	REFERÊNCIAS	32
16	5. RESULTADOS	39
17	5.1 MANUSCRITO 1	39
18	5.2 MANUSCRITO 2	40
19	5.3 MANUSCRITO 3	40
20	5.4 MANUSCRITO 4	41
21	6.CONCLUSÕES	43
22	7 PERSPECTIVAS.....	44
23	ANEXOS	45
24	ANEXO A – Produção complementar	45
25		

1. INTRODUÇÃO

1 A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa, e continua sendo
2 considerada um grave problema de saúde pública apesar dos avanços em seu
3 controle. Estima-se que, em 2020, 1,3 milhão de pessoas morreram devido à
4 doença no mundo. Tendo sido incluída entre os principais objetivos de
5 desenvolvimento sustentável das Nações Unidas, na meta 3 – Saúde e Bem-
6 Estar, que prevê acabar com as epidemias de AIDS, TB, malária e outras
7 doenças transmissíveis, até 2030 (UNITED NATIONS, 2021; WHO, 2020).

8 A doença é causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, e pode atingir todos
9 os órgãos do corpo, porém o pulmão é o principal órgão acometido pela doença.
10 A TB pulmonar é a forma mais frequente, e responsável pela cadeia de
11 transmissão do *M. tuberculosis*. A doença caracteriza-se por tosse persistente
12 (produtiva ou não), febre vespertina, sudorese noturna e emagrecimento
13 (BRASIL, 2019a).

14 O bacilo é transmitido pelas vias aéreas, por meio de aerossóis expelidos,
15 através da tosse, fala ou espirro, por indivíduos com TB ativa. Quando inalado
16 por pessoas que tem convívio próximo e frequente, provoca a infecção e o risco
17 de desenvolver a doença. Além disso, a probabilidade de desenvolver TB é muito
18 maior entre pessoas que são consideradas vulneráveis, como a população em
19 situação de rua, povos indígenas, pessoas vivendo com HIV (vírus da
20 imunodeficiência humana), profissionais da saúde e as pessoas privadas de
21 liberdade (PPL) (PAIÃO et al., 2016a; PETERS et al., 2019).

22 Os estabelecimentos prisionais, por não contarem, de maneira geral, com
23 serviços de saúde, por estarem superlotados e apresentarem ventilação
24 deficiente, tornam-se ambientes favoráveis para a transmissão do *M.*
25 *tuberculosis* e contribuem diretamente para as elevadas taxas de TB. São
26 considerados amplificadores institucionais de TB, dada a natureza dinâmica e
27 transitória das PPL, o que por sua vez, pode favorecer uma ampla transmissão
28 do *M. tuberculosis*. Acredita-se que a dinâmica de transmissão entre PPL e
29 população em geral desempenhe um papel fundamental na condução da
30 incidência geral da TB em nível populacional (WALTER et al., 2022; URREGO
31 et al., 2015).

1 O presente estudo é de interesse em saúde pública tendo em vista que o
2 conhecimento da epidemiologia da TB e a compreensão da dinâmica de
3 transmissão do *M. tuberculosis* entre as PPL de diferentes áreas geográficas é
4 importante para o estabelecimento de estratégias para redução da cadeia de
5 transmissão do bacilo, bem como para o desenvolvimento de medidas de
6 controle do *M. tuberculosis* intra e extramuros.

7 Nesse sentido, este trabalho constitui em uma tese de doutorado
8 apresentada no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da
9 Universidade Federal de Rio Grande, na área de medicina investigativa e na
10 linha de pesquisa de doenças infecto parasitárias. Este estudo integra o projeto
11 “Análise da dinâmica de transmissão e das estratégias de controle da
12 tuberculose no contexto prisional do Rio Grande do Sul”, em colaboração com a
13 Universidade de Santa Cruz do Sul.

14 Esta tese é apresentada na forma de quatro manuscritos: O primeiro consistiu
15 em uma revisão integrativa da literatura sobre a epidemiologia e as estratégias
16 de controle da TB nos países com maior carga prisional. O segundo avaliou a
17 completude das notificações de TB provenientes de PPL do RS no Sistema de
18 Informação de Agravos de Notificação (SINAN). O manuscrito 3 avaliou os
19 indicadores epidemiológicos e operacionais da TB em PPL do RS e, por fim, o
20 manuscrito 4 apresenta a dinâmica de transmissão de *M. tuberculosis* em prisões
21 do RS.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

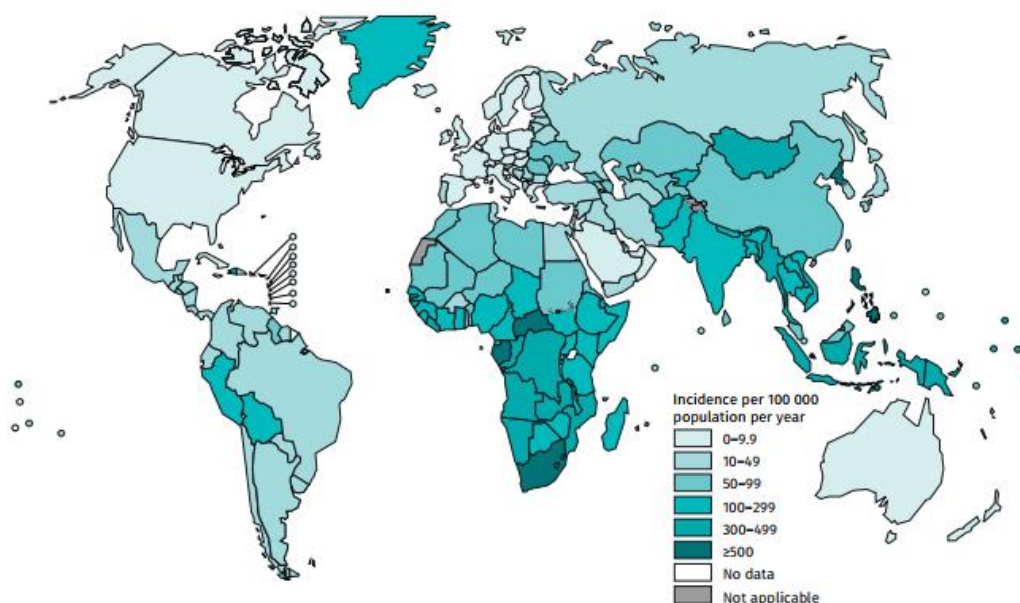
2.1 Tuberculose e epidemiologia

1 A TB é uma doença infectocontagiosa de distribuição universal, que afeta a
2 humanidade a milênios. Sempre foi um desafio permanente ao longo da história
3 humana, devido às suas graves implicações sociais e de saúde; e até meados
4 do século XX, era uma das principais causas de morte no mundo. Com o
5 desenvolvimento da vacina Bacille Calmette-Guérin (BCG), e de antimicrobianos
6 para o tratamento da TB, houve uma redução da sua morbidade e mortalidade.
7 Porém, em 1993, com o crescimento mundial da incidência da TB, associado ao
8 aumento dos casos resistentes aos antimicrobianos, a Organização Mundial de
9 Saúde (OMS) declarou estado de emergência, alertando para a necessidade de
10 maiores esforços no seu controle (BARBERIS et al., 2017; DANIEL, 2006; WHO,
11 2014).

12 Apesar do progresso no cuidado e prevenção, a TB continua sendo um
13 importante problema de saúde mundial. Até a pandemia do coronavírus (COVID-
14 19), a TB era a principal causa de morte por um único agente infeccioso, ficando
15 acima do HIV. De acordo com as estimativas da OMS, cerca de 10 milhões de
16 pessoas adoeceram por TB em 2020, o equivalente a 127 casos por 100 000
17 habitantes (Figura 1). A maioria dos casos de TB ocorreu nas regiões do Sudeste
18 Asiático (43%), África (25%) e Pacífico Ocidental (18%), com proporções
19 menores no Mediterrâneo Oriental (8,3%), Américas (3,0%) e Europa (2,3%)
20 (ARMOCIDA; MARTINI, 2020; WHO, 2021).

21 O Brasil é considerado um dos 30 países no mundo com maior carga de TB,
22 e registrou 66.819 casos novos de TB, com um coeficiente de incidência de 31,6
23 casos por 100 mil habitantes em 2020. Está entre os países com níveis mais
24 altos de cobertura de tratamento, juntamente com a China e Tailândia. No
25 entanto, em 2019, foram notificados cerca de 4,5 mil óbitos pela doença, com
26 um coeficiente de mortalidade de 2,2 óbitos por 100 mil habitantes (BRASIL,
27 2021a; WHO, 2021).

Figura 1: Taxas de incidência de TB no mundo.



1

2 Fonte: WHO, 2021.

3

4 Os maiores coeficientes de incidência de TB (acima de 51 casos/100 mil
 5 habitantes), são nos estados do Rio de Janeiro, Amazonas e Acre, conferindo
 6 uma importante heterogeneidade no país. O RS, teve uma incidência de 38,9
 7 casos por 100 mil habitantes em 2020, e é um dos estados com as maiores
 8 proporções de coinfeção TB-HIV (15%), sendo que a taxa nacional é de 8,4%.
 9 Além disso, está entre os 13 estados que apresentaram coeficiente de
 10 mortalidade por TB próximo ou superior ao coeficiente do país (BRASIL, 2021a).

2.2 Agente etiológico

11 Uma das descobertas mais significativas sobre a TB foi realizada pelo
 12 cientista alemão Robert Koch. Em 1882, Koch apresentou à comunidade
 13 científica o isolamento e a forma de cultivo do *M. tuberculosis*, identificado como
 14 o agente etiológico da doença (SAKULA A, 1982). O gênero *Mycobacterium*
 15 compreende aproximadamente 196 espécies distintas e entre elas estão as
 16 espécies do complexo *M. tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M.*
 17 *africanum*, *M. microti*, *M. canettii*, *M. pinnipedi*, *M. mungii* e *M. orygis*). Em 2018,
 18 o *M. tuberculosis* foi incluído na nova classificação taxonômica do gênero
 19 *Mycobacterium*, no grupo “*Tuberculosis-Simiae*”, que é constituído por 30

1 espécies de micobactérias que são consideradas importantes patógenos
2 humanos (GUPTA; LO; SON, 2018; OREN; GARRITY, 2020).

3 O *M. tuberculosis* é um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), que mede de
4 0,2 a 0,6 μm de diâmetro e de 1 a 10 μm de comprimento. É imóvel, não
5 esporulado e aeróbio estrito e sua faixa de temperatura ótima de crescimento é
6 de 35 a 37°C. Sob condições laboratoriais favoráveis, o *M. tuberculosis* se divide
7 a cada 12 a 24 horas, tempo considerado extremamente lento quando
8 comparado a maioria das bactérias, que se duplica em intervalos regulares que
9 vão de 15 minutos a uma hora (SEBASTIAN KAMPS; BOURCILLIER, 2007).

10 O *M. tuberculosis* é considerado intracelular facultativo por sua capacidade
11 de se multiplicar e sobreviver no interior de células fagocitárias. Tem parede
12 celular complexa, rica em lipídeos, e por isso é resistente à ação de agentes
13 químicos e sensível à ação de agentes físicos como o calor e a radiação
14 ultravioleta, mas não ao congelamento e à dessecação (ALEXANDER et al.,
15 2010; VAN INGEN et al., 2012).

16 O genoma completo da cepa de *M. tuberculosis* (H37Rv) foi sequenciado em
17 1998, melhorando a compreensão da biologia desse patógeno e auxiliando na
18 concepção de novas intervenções profiláticas e terapêuticas. O genoma é
19 composto por 4.411.529 pares de bases (pb), contém cerca de 4.000 genes e
20 possui um teor muito alto de guanina + citosina distribuídos ao longo do genoma,
21 que se reflete no teor de aminoácidos enviesados das proteínas (COLE ST et
22 al., 1998).

2.3 Transmissão

23 O *M. tuberculosis* é transmitido pelas vias aéreas, por meio de aerossóis
24 expelidos, através da tosse, fala ou espirro, de indivíduos com TB pulmonar, que
25 lançam no ar gotículas, de tamanhos variados, contendo no seu interior o bacilo.
26 As gotículas mais pesadas depositam-se rapidamente no solo, enquanto que as
27 mais leves podem permanecer em suspensão por horas. Quando tais gotículas
28 são inaladas por outros indivíduos em contato próximo e frequente, provocam a
29 infecção por *M. tuberculosis* e o risco de desenvolver a doença (BRASIL, 2019a;
30 PETERS et al., 2019).

31 Além disso, alguns fatores de risco que interferem diretamente na imunidade
32 do hospedeiro estão relacionados com a TB, como desnutrição, etilismo,

1 tabagismo, diabetes, uso de medicações imunodepressoras, doenças
2 infecciosas associadas, como HIV e hepatites. Esses indivíduos terão três vezes
3 mais chances de desenvolver TB do que os não portadores destas doenças
4 (PAIÃO et al., 2016).

5 A transmissibilidade do *M. tuberculosis* está presente desde os primeiros
6 sintomas respiratórios, caindo rapidamente após o início do tratamento efetivo.
7 Estima-se que um paciente bacilífero, ou seja, com baciloscopia positiva, possa
8 infectar de 10 a 15 pessoas por ano. Considerava-se que, após 15 dias de
9 tratamento, o paciente já não transmitia o bacilo. No entanto, com base em
10 evidências de transmissão de bacilos resistentes aos antimicrobianos,
11 recomenda-se que seja aguardado um resultado de baciloscopia de escarro
12 negativo para que as precauções com o contágio sejam desmobilizadas
13 (BRASIL, 2011, 2019a).

14 A TB é descrita como um grave problema em pessoas que permanecem
15 confinadas em abrigos, asilos, hospitais e principalmente, em prisões. Pois as
16 condições ambientais favorecem a transmissão do *M. tuberculosis*, e nesses
17 locais são frequentemente documentados surtos da doença (WHO, 2020).

2.4 Diagnóstico

18 Atualmente, o controle da TB consiste em programas governamentais que
19 visam diagnosticar e tratar os casos da doença a fim de interromper a
20 transmissão do *M. tuberculosis*. Neste contexto, o diagnóstico da TB tem como
21 base um conjunto de evidências clínicas e laboratoriais, levando em
22 consideração a detecção acurada dos doentes e a verificação de suscetibilidade
23 do *M. tuberculosis* aos antimicrobianos (HARRIES et al., 2018).

24 A microscopia (baciloscopia) é um método laboratorial amplamente utilizado
25 no diagnóstico da TB, especialmente nos países com baixos índices de
26 desenvolvimento socioeconômico. No entanto, apesar de ser rápida e de
27 reduzido custo, apresenta uma baixa sensibilidade. Quando combinada com a
28 cultura do microrganismo em meio sólido, como löwenstein-Jensen e Ogawa-
29 Kudoh, os dois métodos apresentam uma sensibilidade de 86% a 90%, apesar
30 da cultura neste tipo de meio necessitar de 14 a 30 dias para a obtenção de
31 resultado, podendo estender-se por até oito semanas (BRASIL, 2019).

1 Neste sentido, com o intuito de reduzir o tempo de diagnóstico, BACTEC™
2 *Mycobacterial Growth Indicator Tube* (MGIT)™ (Becton, Dickinson and
3 Company, EUA) foi desenvolvido. Trata-se de um método de cultivo semi-
4 automatizado, em meio líquido, que requer de 5 a 12 dias para identificar o
5 crescimento bacteriano, podendo levar até 42 dias para a confirmação do
6 diagnóstico. Através do BACTEC™ MGIT™, pode ser realizado também o teste
7 de susceptibilidade aos antimicrobianos. No entanto, a cultura em ambos os
8 meios apresenta restrições, incluindo a necessidade de equipamentos, de
9 profissionais especializados, de infraestrutura e de nível de biossegurança 3
10 (BRUM et al., 2016; DIRIBA et al., 2017; BRASIL, 2019).

11 Apesar da cultura ser considerada o método padrão ouro para o diagnóstico
12 de TB e também ser a precursora do teste de susceptibilidade aos
13 antimicrobianos, o uso da tecnologia molecular tem contribuído positivamente no
14 diagnóstico da doença. Neste sentido, em 2012, foi aprovado pela OMS, o ensaio
15 GeneXpert MTB/RIF (Cepheid Inc., Sunnyvale, CA, EUA), que é um teste de
16 amplificação de ácidos nucleicos automatizado e comercialmente disponível
17 para uso com escarro e outras amostras clínicas. Detecta em menos de duas
18 horas o *M. tuberculosis* e as principais mutações relacionadas à resistência a
19 rifampicina (RIF). É uma abordagem muito importante porque permite um
20 diagnóstico de TB rápido e acurado, bem como a detecção de casos de
21 resistência a RIF (BHATNAGAR et al., 2019a; HARRIES et al., 2018; WHO,
22 2013).

23 Em 2017, o teste foi aprimorado com o intuito de aumentar a sensibilidade e
24 melhorar a especificidade na detecção de resistência à RIF. O teste passou a se
25 chamar GeneXpert MTB/RIF Ultra e é executado no mesmo instrumento que o
26 GeneXpert MTB/RIF, requerendo apenas uma atualização de software. A OMS
27 recomendou o uso do GeneXpert MTB/RIF Ultra como substituto do GeneXpert
28 MTB/RIF (WHO, 2017; AREND; VAN SOOLINGEN, 2018; LIMA et al., 2020).

2.5 Tratamento e Resistência aos antimicrobianos

29 O sucesso do tratamento da TB traz benefícios tanto para o paciente quanto
30 para a comunidade, visto que o foco do tratamento está tanto na cura individual
31 do paciente quanto na minimização da transmissão do *M. tuberculosis* (NAHID
32 et al., 2016).

1 O esquema básico de tratamento da TB no Brasil é composto por duas fases:
2 intensiva e de manutenção. Em primeiro lugar, a fase intensiva, com duração de
3 2 meses, visa reduzir rapidamente a população bacilar e, por meio do uso de
4 uma combinação de antimicrobianos com alto poder bactericida (isoniazida, RIF,
5 pirazinamida e etambutol), proporciona a eliminação do bacilo naturalmente
6 resistente a algum destes antimicrobianos. Na segunda fase, com duração de 4
7 meses, é utilizado isoniazida e RIF. Esta fase de manutenção visa eliminar a
8 possibilidade de recorrência da doença. Embora esse regime ofereça uma taxa
9 de cura de 95% dos pacientes, a eficácia do tratamento varia amplamente
10 conforme o local. Uma das causas associadas à baixa eficácia é a falta de
11 adesão ou o abandono do tratamento (BRASIL, 2019a; WHO, 2020).

12 O tratamento irregular ou incompleto pode favorecer a seleção de cepas
13 resistentes aos antimicrobianos, o que é considerado um dos maiores entraves
14 no controle da doença no mundo, pois pode levar à morte do paciente e a
15 propagação dessas cepas (WHO, 2018). Em pacientes infectados com cepas
16 resistentes aos antimicrobianos do esquema básico, o tratamento se estende por
17 18 meses com antimicrobianos de segunda linha (levofloxacina, terizidona,
18 claritromicina, linezolida, entre outros) (BRASIL, 2019a).

19 No mundo, foi observado uma redução entre 2019 e 2020 no número de
20 pessoas que receberam tratamento para TB resistente a antimicrobianos (-15%,
21 de 177 100 para 150 359). No Brasil, em 2020, foram diagnosticados 913 casos
22 de TB resistente aos antimicrobianos, sendo que 69,5% dos casos apresentaram
23 resistência a RIF (WHO, 2021; BRASIL, 2021).

24 Nesse contexto, a Organização Mundial da Saúde (OMS) usa cinco
25 categorias para classificar os casos de TB resistente aos antimicrobianos: TB
26 resistente à isoniazida, TB resistente a rifampicina, TB multirresistente (MDR-
27 TB), TB pré-resistente aos antimicrobianos (pré-XDR-TB) e TB extensivamente
28 resistente aos antimicrobianos (XDR-TB). Pré-XDR-TB é TB que é resistente à
29 rifampicina e qualquer fluoroquinolona (uma classe de antimicrobianos de
30 segunda linha). XDR-TB é TB resistente à rifampicina, mais qualquer
31 fluoroquinolona, mais pelo menos uma das drogas bedaquilina e linezolida
32 (WHO, 2021).

33 O tratamento dos casos de MDR e XDR recomendado pela OMS requer
34 regimes terapêuticos longos, com alto potencial de toxicidade e menor eficácia.

1 Esses fatores aumentam ainda mais as taxas de abandono, a falha do
2 tratamento, recidivas e mortalidade. Nesse sentido, o surgimento de cepas MDR
3 e XDR é um fator complicador na erradicação da TB (BRASIL, 2019a; WHO,
4 2018).

2.6 Sistemas de Informações em Saúde (SIS)

5 No início dos anos 80, foram criados os primeiros Sistemas de Informação
6 em Saúde (SIS) de abrangência nacional, com a finalidade de informatizar dados
7 de saúde pública. Esses sistemas englobam aspectos sobre a situação da saúde
8 da população, podendo citar dados sobre mortalidade, morbidade,
9 procedimentos ambulatoriais e hospitalares, dentre outros. A expansão do
10 acesso às tecnologias de informação e informática, facilitou e ampliou o uso de
11 dados gerados pelos SIS, e o baixo custo associado a disponibilização de um
12 grande volume de dados com reduzido tempo entre ocorrência do evento e seu
13 registro, expandiu o interesse pela utilização dos SIS de base nacional (BRASIL,
14 2009).

15 Os SIS disponibilizados na internet pelo Departamento de Informática do
16 Sistema Único de Saúde (DATASUS) do Ministério da Saúde (MS), são
17 ferramentas tecnológicas importantes e muito utilizadas para a produção do
18 conhecimento sobre a situação de saúde, além de aplicadas no planejamento,
19 organização, operação e avaliação de ações, serviços, programas e políticas.
20 Nesse contexto, os SIS são um conjunto de pessoas, de equipamentos, de
21 procedimentos e de recursos de comunicação que coleta, transforma e
22 dissemina dado e informação em uma organização (ANGELONI MT, 2003;
23 WHO, 2010).

24 Portanto, conhecer a situação de saúde de determinada população é
25 essencial para estabelecer prioridades, alocar e gerir recursos, para o
26 planejamento e gestão de serviços, sendo fundamental para a tomada de
27 decisões. No entanto, para a efetiva utilização da informação, é essencial
28 assegurar que os dados dos SIS sejam válidos e confiáveis, pois é a precisão
29 que possibilitará a formulação de indicadores de boa qualidade (WHO, 2010).

30 Um estudo recente constatou que no período de 2010 a 2018, existiam 54
31 SIS em funcionamento no Brasil, divididos em dois grandes grupos, de acordo
32 com os seus principais objetivos de funcionamento. Um grupo era composto

1 pelos SIS que se destinavam ao monitoramento de eventos de relevância para
2 a saúde pública, como a notificação de agravos e doenças, de nascimentos e de
3 óbitos na população. O outro grupo era composto pelos SIS voltados para o
4 controle e monitoramento de programas de saúde do MS, vinculados ou não a
5 repasses financeiros federais (COELHO NETO; CHIORO, 2021; MORAES;
6 SANTOS, 1998).

7 Os SIS também são essenciais ao processo de vigilância epidemiológica e
8 controle de doenças. Um dos principais mecanismos de notificação é o SINAN,
9 da Secretaria de Vigilância em Saúde do MS. Esse sistema teve origem na
10 década de 1970, quando das ações de erradicação da varíola. Naquela época,
11 tanto a identificação dos casos quanto a cobertura das campanhas de vacinação
12 eram objetos de registro para fins de controle desse agravo (TEIXEIRA et al.,
13 1998; BRASIL, 2014).

14 No Brasil, a TB está incluída entre as Doenças de Notificação Compulsória
15 (DNC), regulamentada por portaria ministerial, portanto, depois de diagnosticada
16 a TB precisa ser notificada às autoridades de saúde. O SINAN gera para as
17 autoridades sanitárias, informações sobre a ocorrência de determinadas
18 doenças e agravos, sendo pré-condição para o planejamento e para a execução
19 de ações de vigilância em saúde. A Portaria nº 1.271, do MS, define as listas de
20 doenças, agravos e eventos em saúde pública de notificação compulsória em
21 todo o território nacional. A inclusão de doenças nestas listas em geral é
22 acordada entre os países membros da OMS, porém, cada país deve elaborar
23 suas listas e seus respectivos programas de controle, prevenção e erradicação
24 de enfermidades (BRASIL, 2014b; WHO, 2010).

25 O SINAN pode ser operacionalizado pelas unidades de saúde, seguindo a
26 orientação de descentralização do Sistema Único de Saúde. No caso da TB, a
27 unidade de saúde que identifica o caso é a responsável por sua notificação, a
28 qual é realizada por meio do preenchimento da ficha de notificação e
29 investigação, onde são contempladas informações sobre identificação do
30 paciente, do serviço, dados clínicos e epidemiológicos. As fichas devem ser
31 encaminhadas as secretarias municipais de saúde, e os dados devem ser
32 inseridos na base de dados do SINAN, e semanalmente os arquivos em meio
33 magnético são repassados para as secretarias estaduais de saúde. A
34 atualização dos dados do SINAN em nível federal, é realizada rotineiramente por

1 meio de transferências verticais de dados oriundos das esferas municipal e
2 estadual, de forma sistematizada, descentralizada e universal. Sendo assim, é
3 uma importante fonte de dados para a vigilância epidemiológica da TB (BRASIL,
4 2007, 2015).

5 Os dados gerados pelo SINAN permitem que seja feita uma avaliação da
6 completude dos campos das fichas de notificação e investigação, dos
7 indicadores epidemiológicos definidos pelas áreas técnicas do MS e da
8 regularidade do envio de lotes do SINAN ao MS. Atividades imprescindíveis para
9 que os dados possam efetivamente subsidiar análises epidemiológicas e a
10 tomada de decisão, contribuindo para o controle da TB (BRASIL, 2015, 2019).

11 O SINAN é a principal fonte utilizada pela vigilância para subsidiar a análise
12 de dados, o planejamento e o monitoramento de ações voltadas ao controle da
13 TB nas três esferas do governo. No entanto, apresenta limitações com impacto
14 direto na análise real e oportuna da situação epidemiológica e operacional da
15 TB. O SINAN passou por diversas melhorias e atualizações desde sua
16 implantação, sendo sua última versão lançada em 2015. No entanto, ainda são
17 necessárias melhorias no sistema, como a integração com outros SIS,
18 resultando em maior agilidade à transferência e análise dos dados de TB no
19 Brasil (ROCHA et al., 2020).

2.7 Sistema prisional

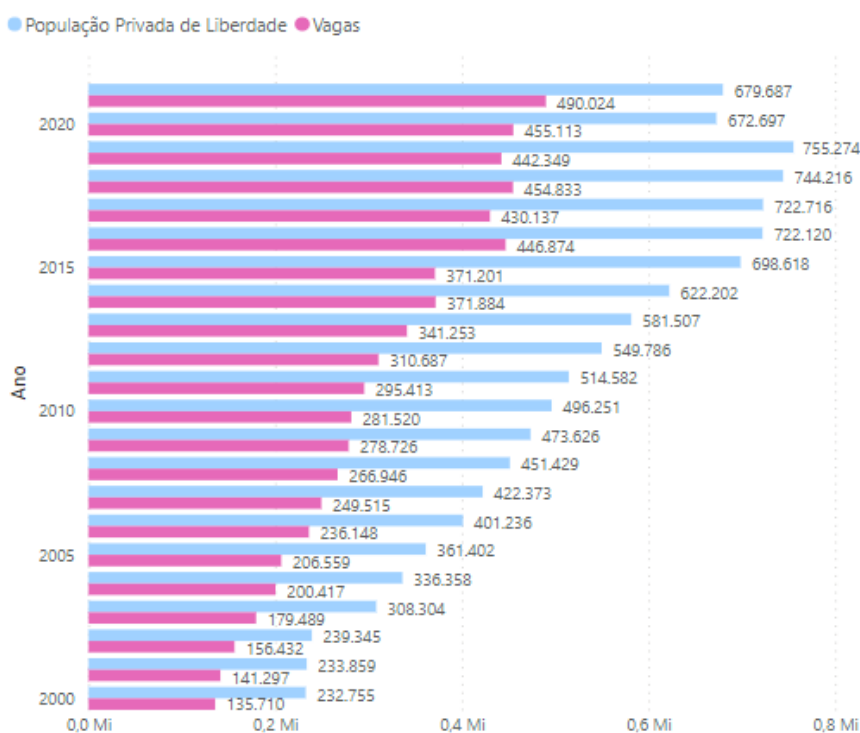
20 Desde a antiguidade já existiam locais específicos para o aprisionamento dos
21 indivíduos, com os mais variados processos punitivos. As condenações e
22 execuções ocorriam em praças públicas. Os castigos e penas eram corpóreas,
23 tinham o objetivo de produzir sofrimento e expor publicamente o indivíduo e sua
24 sentença, como uma peça teatral de tortura, na qual o condenado sofria os
25 mesmos atos criminosos praticados por ele. A prisão surgiu no século XIX como
26 um castigo, com o intuito de suprimir a liberdade do indivíduo, intimidá-lo e
27 reformá-lo. Ainda hoje, a finalidade da prisão é punir o indivíduo pelo mal
28 causado à sociedade, prevenir a prática de novas infrações e regenerá-lo
29 (FOUCAULT, 1999; THOMPSON, 2002).

30 Mais de 10,7 milhões de pessoas estão detidas em prisões em todo o mundo,
31 seja em prisão preventiva ou tendo sido condenadas e sentenciadas. Alguns
32 países não têm dados completos, ou não estão disponíveis. Portanto, o total de

1 PPL no mundo pode ser superior a 11,5 milhões. O Brasil ocupa o terceiro lugar
 2 no ranking mundial de PPL, ficando atrás apenas dos Estados Unidos da
 3 América e China. Sendo que, desde o ano 2000, o número total de PPL em todo
 4 o mundo aumentou (24%). A população carcerária total da Oceania aumentou
 5 82%, a das Américas 43%, a da Ásia 38% e a da África 32%; na Europa, por
 6 outro lado, a população carcerária total diminuiu 27% (FAIR; WALMSLEY, 2021).

7 No Brasil, em 2021, o sistema prisional tinha capacidade para comportar
 8 490,024 pessoas, entretanto, aproximadamente 700.000 pessoas estão presas
 9 em 1412 prisões (Figura 2). Isso resulta em uma taxa de aprisionamento de
 10 320,97, número superior às vagas existentes nas prisões, gerando um déficit de
 11 189,663 vagas, demonstrando a fragilidade do sistema penitenciário brasileiro.
 12 As PPL do Brasil são constituídas de jovens com idade entre 25 a 29 anos
 13 (22,6%); 95,5% são homens, dos quais 40,4% estão presos por crimes contra o
 14 patrimônio; e 4,5% são mulheres, das quais 57,1% foram presas por tráfico. Além
 15 disso, 30,7% das PPL, não haviam sido julgadas e/ou condenadas, e 49,3%
 16 estavam presas em regime fechado. No que se refere ao tempo de pena da
 17 população condenada, das 44,2% que tinham essa informação, 26,7% foi
 18 condenada a pelo menos 4 anos de prisão (DEPEN, 2021).

19 **Figura 2: População prisional e vagas no Brasil, 2000 a 2021.**



Fonte: (DEPEN, 2021).

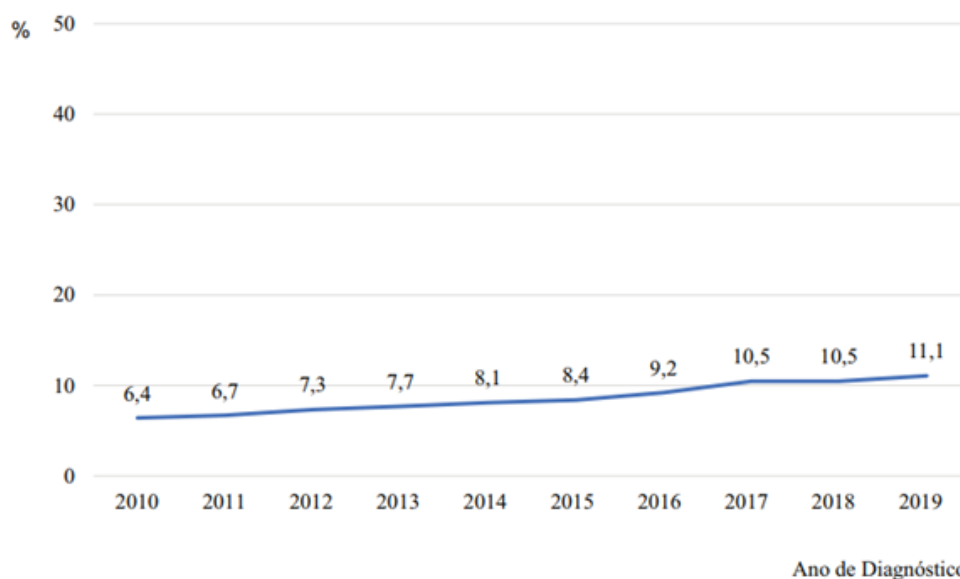
1 O déficit de vagas resulta em uma superlotação no sistema prisional, e os
2 sérios problemas de infraestrutura das prisões aumentaram muito os problemas
3 do aprisionamento em massa. No Brasil, as prisões são ambientes insalubres,
4 precários, com iluminação e ventilação deficientes. Apresentam um déficit de
5 recursos humanos e acesso limitado aos serviços de saúde. Por isso, são
6 ambientes propícios para o agravamento de doenças pré-existentes, bem como para
7 o desenvolvimento de novos agravos, como infecções sexualmente
8 transmissíveis ou doenças infectocontagiosas (DARA et al., 2013; SEQUERA et
9 al., 2015).

10 Quando comparadas à população em geral, as PPL têm maior risco de
11 exposição aos bacilos da TB, de infecção e de desenvolvimento da doença. As
12 condições ambientais desfavoráveis, os hábitos das PPL como o consumo de
13 álcool, tabaco e drogas ilícitas, somados aos longos períodos de
14 encarceramento e a grande mobilidade de PPL entre prisões, favorecem a
15 contínua transmissão do *M. tuberculosis* (CRISPIM et al., 2021; VALENÇA et al.,
16 2015).

17 Globalmente, as taxas de TB nas prisões são significativamente maiores do
18 que na população em geral. Em alguns países, a prevalência de TB pode
19 representar até 25% da carga de TB de todo o país. Em uma revisão sistemática
20 com estudos publicados entre 1993 e 2011, a prevalência de TB foi de 1.913
21 casos de TB por 100 mil PPL. A maioria dos estudos incluídos era dos Estados
22 Unidos da América, Europa e África (ENGGIST et al., 2014; MELCHERS et al.,
23 2013). Em outra revisão sistemática, realizada com estudos da Rússia, África, e
24 Europa, constatou-se que a prevalência de TB nas prisões era 3 a 1.000 vezes
25 maior do que a encontrada na população em geral, tanto em países de alta como
26 de baixa renda (BIADGLEGNE; RODLOFF; SACK, 2015).

27 No Brasil, o risco de adoecimento por TB entre as PPL chegou a ser 35 vezes
28 superior ao da população em geral, em 2020 (BRASIL, 2021b). No período de
29 2010 a 2019, observou-se um aumento na proporção de casos novos de TB
30 diagnosticados nas PPL (Figura 3). No ano de 2020, as PPL foram responsáveis
31 por 13% do total de casos novos de TB notificados (BRASIL, 2020, 2021c;
32 SINAN, 2022). Estudos realizados em diferentes estados brasileiros como São
33 Paulo, Rio de Janeiro, Mato Grosso do Sul e Rio Grande do Sul, demonstraram

1 a situação preocupante da TB nas prisões (CRISPIM et al., 2021; PELISSARI et
2 al., 2018; SÁNCHEZ et al., 2021; SANTOS et al., 2021).



3 Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação/Secretarias Estaduais de Saúde/Ministério da Saúde.

4 **Figura 3: Proporção de casos novos de TB nas PPL do Brasil, 2010 a**
5 **2019.**

6 Portanto, nota-se que as prisões são responsáveis por uma proporção
7 crescente da carga nacional de TB, e que ainda existem barreiras vinculadas a
8 outros aspectos dos sistemas de saúde e da justiça criminal, o que representa
9 um desafio maior para o controle da TB no Brasil. Por isso, há uma necessidade
10 urgente de avaliar as intervenções realizadas nas prisões, como a detecção
11 precoce de casos, o tratamento diretamente observado (TDO) e o cuidado
12 continuado para PPL que entram em liberdade (BHARGAVA; MISHRA, 2020;
13 BOURDILLON et al., 2017).

14 O impacto causado pela doença para a saúde pública é inegável, já que suas
15 consequências são diretas. Diante disso, são necessárias políticas públicas
16 destinadas a atender essa demanda específica. Por isso, a Política Nacional de
17 Atenção Integral à Saúde das Pessoas Privadas de Liberdade no Sistema
18 Prisional (PNAISP), instituída pela Portaria Interministerial nº 1, de 2 de janeiro
19 de 2014, prevê Equipes de Atenção Primária Prisional (eAPP) como estratégia
20 para assegurar o direito à saúde das PPL (BRASIL, 2014; SOUZA FREITAS et
21 al., 2016).

1 As eAPP apresentam composição multiprofissional e integram a Rede de
2 Atenção à Saúde, com a função de qualificar a atenção básica no âmbito
3 prisional e a articulação territorial. Uma das importantes atribuições das eAPP é
4 a vigilância epidemiológica efetiva de doenças infectocontagiosas, como a TB.
5 No entanto, a implementação das eAPP depende da adesão municipal a PNAISP
6 (BRASIL, 2014; ELY et al., 2020)

7 Ademais, as prisões podem ser amplificadores institucionais de epidemias de
8 TB, dada a natureza dinâmica e transitória das PPL. Acredita-se que a dinâmica
9 de transmissão do *M. tuberculosis* entre PPL e população em geral desempenhe
10 um papel fundamental na condução da incidência geral da TB em nível
11 populacional (URREGO et al., 2015; WALTER et al., 2022).

2.8 Epidemiologia Molecular

12 A aplicação de métodos de tipagem molecular, desenvolvidos na década de
13 1990, permitiu um avanço significativo na compreensão da transmissão ou das
14 propriedades patogênicas das micobactérias, além de fornecer novas e
15 poderosas ferramentas de combate e proteção contra doenças infecciosas. São
16 utilizadas técnicas baseadas na caracterização de sequências de ácidos
17 nucleicos ou de aminoácidos, permitindo rastrear, comparar, e identificar a
18 distribuição de um patógeno em diferentes áreas geográficas, visando a
19 possibilidade de intervenção e prevenção (MOSTRÖM et al., 2002; VAN
20 EMBDEN et al., 1993).

21 Cada técnica produz um perfil genético específico para o microrganismo
22 avaliado e esses perfis são chamados de impressões digitais. Quando dois ou
23 mais microrganismos têm impressões digitais idênticas, eles são chamados de
24 *clusters*. Microrganismos isolados de pacientes diferentes, mas pertencentes ao
25 mesmo *cluster*, podem ter grande probabilidade de estarem
26 epidemiologicamente ligados. Sendo assim, essas técnicas são capazes de
27 identificar surtos e fatores de risco associados à transmissão do microrganismo
28 em determinada população, assim como permitem o rastreamento de contatos,
29 as intervenções adaptadas à epidemiologia local e a melhor alocação de
30 recursos (JAGIELSKI et al., 2016; GUTHRIE et al., 2018).

31 Entre as três técnicas mais utilizadas para esse propósito, estão o *Restriction*
32 *Fragment Length Polymorphism* (RFLP) da sequência de inserção IS6110, o

1 *spoligotyping*, e o *Mycobacterial Interspersed Repetitive Units - Variable Number*
2 *of Tandem Repeats* (MIRU-VNTR) (MOSTRÖM et al., 2002; VAN DER SPUY
3 GD; WARREN R. M.; VAN HELDEN P. D., 2009).

4 O RFLP foi considerado o método de tipagem molecular padrão para estudos
5 da epidemiologia da TB no início da década de 1990. A análise do número e
6 posição de sequências de inserção IS6110 presentes no genoma são úteis e
7 práticas para diferenciar as cepas, considerando-se que o número e posição de
8 IS6110 é variável entre as cepas de *M. tuberculosis* (MOSTRÖM et al., 2002;
9 VAN EMBDEN et al., 1993). É uma técnica trabalhosa e demorada, porém,
10 apresenta como vantagem alto poder discriminatório. Sua aplicabilidade foi
11 comprovada em estudos da transmissão de TB (AUGUSTO et al., 2018; SACCHI
12 et al., 2018; TADOKERA et al., 2020), da distribuição clonal de linhagens
13 resistentes (DOOKIE; STURM; MOODLEY, 2016; SAMPER et al., 2005) e em
14 estudos que diferenciam TB causada por transmissão recente ou por reativação
15 endógena (DIPPENAAR et al., 2019; PARISSA-FARNIA et al., 2008).

16 O *spoligotyping* é uma técnica de transferência de hibridização reversa
17 baseada em Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). É baseada no
18 polimorfismo existente na região DR (*Direct Repeat*), de *M. tuberculosis*, que é
19 composta de um número variável de cópias de uma repetição direta de 36 pb,
20 intercaladas com sequências curtas não repetitivas de tamanho semelhante (35
21 a 41 pb), chamadas espaçadores. As cepas de *M. tuberculosis* variam no número
22 de DRs e na presença de espaçadores específicos e os spoligotipos evoluem
23 através da perda sucessiva de espaçadores na região DR de *M. tuberculosis*,
24 sem a habilidade de readquirir os espaçadores perdidos (HERMANS et al., 1991;
25 KAMERBEEK et al., 1997).

26 A genotipagem através do *spoligotyping* é muito utilizada devido a
27 simplicidade metodológica, alta reprodutibilidade, possibilidade de amplificação
28 de DNA diretamente da amostra clínica e existência de extenso banco de dados
29 que reúne os spoligos identificados em todo o mundo. É uma técnica robusta,
30 relativamente barata e produz resultados numéricos digitais e, portanto,
31 portáteis. O limitante desta técnica é o poder discriminatório inferior ao RFLP e,
32 dependendo do cenário geográfico estudado, torna-se necessário o uso de um
33 segundo método para confirmar os possíveis *clusters* epidemiológicos. Desta
34 forma, a genotipagem de cepas por *spoligotyping* tem sido aplicada

1 principalmente para descartar *links* epidemiológicos ao invés de confirmá-los
2 (ARNOLD, 2007; MOSTRÖM et al., 2002).

3 Atualmente, a técnica de MIRU-VNTR é a mais utilizada para a genotipagem
4 do *M. tuberculosis*, que foi uma das primeiras espécies bacterianas em que
5 foram identificadas as sequências repetidas em *tandem* e que foram chamadas
6 de número variável de repetições em *tandem* (VNTR). Através da PCR ocorre a
7 amplificação de diferentes regiões VNTR (locus), ou seja, mini-satélites que
8 contém números variáveis de cópias em sequência, podendo repetir-se até
9 centenas de vezes ao longo do genoma do *M. tuberculosis* (MAZARS et al.,
10 2001; SUPPLY et al., 2000).

11 O resultado final é um código numérico multidígito, correspondendo ao
12 número de repetição em cada locus analisado. Esse sistema de codificação
13 permite que os resultados sejam facilmente comparados entre laboratórios em
14 todo o mundo, e facilita que os dados sejam depositados nos bancos de dados
15 globais para estudos epidemiológicos e de genética populacional em larga
16 escala (JAGIELSKI et al., 2014).

17 O MIRU-VNTR é uma técnica reprodutível e rápida, havendo geração de
18 genótipos confiáveis e detalhados, necessitando de uma pequena quantidade de
19 DNA, com maior praticidade e simplicidade. Através da relação genética
20 observada, é possível investigar surtos, transmissões recentes e associar *links*
21 epidemiológicos. Possibilita uma comparação entre genótipos de diferentes
22 áreas geográficas, de forma semelhante à técnica de RFLP, entretanto, por ser
23 de fácil execução, permite a análise de um número maior de amostras em um
24 curto período de tempo (SUPPLY, 2005).

25 O poder discriminatório da técnica é proporcional ao número de locus
26 avaliados. Quando somente 12 *loci* são utilizados, o poder discriminatório é
27 menor que o RFLP *IS6110*. Supply e colaboradores realizaram uma triagem da
28 variabilidade relativa e robustez de um conjunto de 29 *loci* MIRU-VNTR, incluindo
29 os 12 *loci* MIRU-VNTR originais (FROTHINGHAM; MEEKER-O'CONNELL,
30 1998), através da tipagem de 824 cepas de *M. tuberculosis*. Entre os 29 *loci*,
31 cinco apresentaram vários problemas e foram excluídos da seleção final, ficando
32 os 24 *loci* MIRU-VNTR mais úteis, sendo utilizados como uma ferramenta de alta
33 resolução para estudos filogenéticos. Além disso, um subconjunto de 15 *loci* com
34 as maiores taxas evolutivas foi proposto e concentrou 96% da resolução obtida

1 com o MIRU-VNTR 24 *loci*, com poder discriminatório comparável ao RFLP
2 *IS6110*. Portanto, o conjunto de MIRU-VNTR 15 *loci* é utilizado como padrão de
3 diferenciação epidemiológica de cepas de *M. tuberculosis* (SUPPLY et al., 2006).

4 Recentemente o sequenciamento de genoma total (SGT) tem revolucionado
5 a epidemiologia molecular. O SGT fornece informações sobre todo o genoma, e
6 este método pode identificar todas as variedades de marcadores detectados
7 pelos métodos de genotipagem mencionados acima. É, portanto, mais preciso
8 na detecção de variabilidade entre cepas e fornece um amplo conhecimento
9 genético sobre cada cepa em estudo. Porém, por ser uma técnica trabalhosa e
10 ter alto custo, ainda é difícil a aplicação em larga escala (JAGIELSKI et al., 2016).

11 Sendo assim, o uso da epidemiologia molecular é de extrema importância
12 para a compreensão de diversos aspectos da transmissão do *M. tuberculosis*,
13 principalmente entre as PPL. Ademais, serve como aliada na produção de
14 informações que complementam e auxiliam a vigilância epidemiológica, visto que
15 a genotipagem possibilita a identificação de cepas geneticamente relacionadas
16 e sua dispersão na população.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- 1 Analisar os dados epidemiológicos de PPL diagnosticadas com TB e a
- 2 diversidade genética de cepas de *M. tuberculosis* de PPL do Rio Grande do Sul,
- 3 Brasil.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 4 a) Realizar uma revisão bibliográfica sobre a TB em países com elevada
- 5 população prisional;
- 6 b) Avaliar a completude das fichas de notificação de TB no SINAN;
- 7 c) Analisar os indicadores epidemiológicos e operacionais da TB em PPL;
- 8 d) Identificar os genótipos de cepas de *M. tuberculosis* provenientes de PPL;
- 9 e) Determinar o *link* epidemiológico entre PPL cujas cepas apresentaram o
- 10 mesmo genótipo;
- 11 f) Determinar a distribuição espacial dos genótipos de cepas de *M. tuberculosis*.

4. HIPÓTESES

1

2 a) As PPL desempenham um papel fundamental na taxa de incidência da
3 TB em nível populacional;

4 b) O preenchimento completo da ficha de notificação do SINAN e os
5 indicadores epidemiológicos e operacionais da TB, são importantes para
6 a definição da eficácia das ações dos programas municipais e estaduais
7 de controle da TB;

8 c) O *M. tuberculosis* pode ser transmitido entre as PPL de diferentes
9 presídios no estado do RS, e é maior entre presídios com superlotação.

10

REFERÊNCIAS

- ALEXANDER, K. A. et al. Novel mycobacterium tuberculosis complex pathogen, M. Mungi. **Emerging Infectious Diseases**, v. 16, n. 8, p. 1296–1299, 2010.
- ALMEIDA CRISPIM, J. et al. Risk factors associated with drug-resistant tuberculosis in prisons in São Paulo State, Brazil (2006-2016). **Journal of Infection in Developing Countries**, v. 15, n. 11, p. 1661–1669, 1 nov. 2021.
- ANGELONI MT. Intervening elements in decision making. **Ci. Inf. Brasília**, v. 32, n. 1, p. 17–22, jan. 2003.
- AREND, S. M.; VAN SOOLINGEN, D. Performance of Xpert MTB/RIF Ultra: a matter of dead or alive. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 18, n. 1, p. 68–75, 1 jan. 2018.
- ARMOCIDA, E.; MARTINI, M. Tuberculosis: A timeless challenge for medicine *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*. **Pacini Editore S.p.A**, 4 jul. 2020.
- ARNOLD, C. Molecular evolution of Mycobacterium tuberculosis *Clinical Microbiology and Infection*. **Blackwell Publishing Ltd**, 2007.
- AUGUSTO, C. J. et al. Comparative study of RFLP-IS6110 and MIRU-VNTR from Mycobacterium tuberculosis isolated in the state of Minas Gerais, Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 49, n. 3, p. 641–646, 1 jul. 2018.
- BARBERIS, I. et al. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. **J PREV MED HYG**. [s.l: s.n.].
- BAUSSANO, I. et al. Tuberculosis incidence in prisons: A systematic review. **PLoS Medicine**, v. 7, n. 12, dez. 2010.
- BHARGAVA, S.; MISHRA, S. Tuberculosis among prisoners & health care workers. **Indian Journal of Tuberculosis**, n. 67 p. 91-95, 1 dez. 2020.
- BHATNAGAR, T. et al. Intensified tuberculosis and HIV surveillance in a prison in Northeast India: Implementation research. **PLoS ONE**, v. 14, n. 7, 1 jul. 2019.
- BIADGLEGNE, F.; RODLOFF, A. C.; SACK, U. Review of the prevalence and drug resistance of tuberculosis in prisons: A hidden epidemic. **Epidemiology and Infection**, v. 143, n. 5, p. 887–900, 11 abr. 2015.
- BOURDILLON, P. M. et al. Increase in Tuberculosis cases among prisoners, Brazil, 2009–2014. **Emerging Infectious Diseases**, v. 23, n. 3, p. 496–499, 1 mar. 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Sistema de Informação de Agravos de Notificação

– Sinan: normas e rotinas. Brasília, 2007. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/editora>>.

BRASIL. A experiência brasileira em sistemas de informação em saúde. Editora MS, 2009.

BRASIL. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. 2019

BRASIL. PORTARIA Nº 1.271, DE 6 DE JUNHO DE 2014. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt1271_06_06_2014.html>. Acesso em: 19 fev. 2022.

BRASIL. SINAN RELATÓRIOS. Manual de Operação 1ª edição. Brasília: jun 2015. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/sinanweb>>.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. Tuberculose. número especial. Mar 2020.

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

BRASIL. Departamento de doenças de condições crônicas e Infecções sexualmente transmissíveis. Ministério da Saúde. Tuberculose: Populações vulneráveis. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/tuberculose/populacoes-vulneraveis-tuberculose>>. Acesso em: 19 fev. 2022b.

BRUM, C. B. et al. The bactec MGIT™ 320 system as a laboratory tool to diagnose tuberculosis in a Brazilian hospital with a high prevalence of HIV infection. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. 1, p. 112–114, 1 jan. 2016.

COELHO NETO, G. C.; CHIORO, A. After all, how many nationwide Health Information Systems are there in Brazil? **Cadernos de Saude Publica**, v. 37, n. 7, 2021.

COLE ST et al. Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence. **nature**, v. 6685, n. 393, p. 537–44, ago. 1998.

DA GLÓRIA TEIXEIRA, M. et al. Seleção das doenças de notificação compulsória: critérios e recomendações para as três esferas de governo. **IESUS**, v. 7, n. 1, p. 8–28, 1998.

DANIEL, T. M. The history of tuberculosis. **Respiratory Medicine**, v. 100, n. 11, p. 1862–1870, nov. 2006.

DARA, M. et al. Tuberculosis control in prisons: Current situation and research gaps. **International Journal of Infectious Diseases** 32 : 111–117, 1 mar. 2015.

Dara M et al. Time to act to prevent and control tuberculosis among inmates. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 17(1):4–5, 2013.

DEPEN. Departamento Penitenciário Nacional. Ministério da Justiça e Segurança Pública. Levantamento Nacional de Informações Penitenciárias. Disponível em: <<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiYWl3YjI3MTktNDZiZi00YjVhLWVjN2EtMDM2NDdhZDM5NjE2liwidCI6ImViMDkwNDIwLTQ0NGMtNDNmNy05MlYyLlRiOGRhNmJmZThlMSJ9>>. Acesso em: 19 fev. 2022.

DIPPENAAR, A. et al. Whole genome sequencing provides additional insights into recurrent tuberculosis classified as endogenous reactivation by IS6110 DNA fingerprinting. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 75, 1 nov. 2019.

DIRIBA, G. et al. Performance of Mycobacterium Growth Indicator Tube BACTEC 960 with Lowenstein-Jensen method for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis at Ethiopian National Tuberculosis Reference Laboratory, Addis Ababa, Ethiopia. **BMC Research Notes**, v. 10, n. 1, 10 maio 2017.

DOOKIE, N.; STURM, A. W.; MOODLEY, P. Mechanisms of first-line antimicrobial resistance in multi-drug and extensively drug resistant strains of Mycobacterium tuberculosis in KwaZulu-Natal, South Africa. **BMC Infectious Diseases**, v. 16, n. 1, 26 out. 2016.

ELY, K. Z. et al. Bacteriological diagnosis of tuberculosis in prison inmates: Actions taken by the primary health care teams in prisons. **Jornal Brasileiro de Pneumologia** N. 46, vol. 2, p. e20190179, 2020.

ENGGIST, STEFAN. et al. Prisons in health. World Health Organization, Regional Office for Europe, 2014.

FAIR, H.; WALMSLEY, R. **World Prison Population List. thirteenth edition**. 2021.

FOUCAULT, M. Vigiar e Punir: nascimento da prisão; tradução de Raquel Ramallete. Petrópolis, Vozes. Do original em francês: Surveiller et punir. v. 20^a edição.

FROTHINGHAM, R.; MEEKER-O'CONNELL, W. A. Genetic diversity in the Mycobacterium tuberculosis complex based on variable numbers of tandem DNA repeats. **Microbiology**, v. 144, p. 1189–1196, 1998.

GUPTA, R. S.; LO, B.; SON, J. Phylogenomics and comparative genomic studies robustly support division of the genus Mycobacterium into an emended genus Mycobacterium and four novel genera. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, n. Feb, 13 fev. 2018.

GUTHRIE, J. L. et al. Molecular Epidemiology of Tuberculosis in British Columbia, Canada: A 10-Year Retrospective Study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 66, n. 6, p. 849–856, 5 mar. 2018.

HARRIES, A. D. et al. What can National TB Control Programmes in low- and middle-income countries do to end tuberculosis by 2030? **F1000Research**, 2018.

HERMANS, P. W. M. et al. Insertion Element IS987 from *Mycobacterium bovis* BCG Is Located in a Hot-Spot Integration Region for Insertion Elements in *Mycobacterium tuberculosis* Complex Strains. **INFECTION AND IMMUNITY**. [s.l.: s.n.].

JAGIELSKI, T. et al. Current methods in the molecular typing of mycobacterium tuberculosis and other Mycobacteria. **BioMed Research International**, 2014.

JAGIELSKI, T. et al. Methodological and clinical aspects of the molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* and other mycobacteria. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 29, n. 2, p. 239–290, 24 fev. 2016.

KAMERBEEK, J. et al. Simultaneous Detection and Strain Differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for Diagnosis and Epidemiology. **Journal of clinical microbiology**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://journals.asm.org/journal/jcm>>.

LIMA, F. et al. Oral swab testing by Xpert® MTB/RIF Ultra for mass tuberculosis screening in prisons. **Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases**, v. 19, 1 maio 2020.

MABUD, T. S. et al. Evaluating strategies for control of tuberculosis in prisons and prevention of spillover into communities: An observational and modeling study from Brazil. **PLoS Medicine**, v. 16, n. 1, 2019.

MAZARS, E. et al. High-resolution minisatellite-based typing as a portable approach to global analysis of *Mycobacterium tuberculosis* molecular epidemiology. **PNAS**, v. 98, n. 4, p. 1901–1906, 13 fev. 2001.

MELCHERS, N. V. S. et al. State of Affairs of Tuberculosis in Prison Facilities: A Systematic Review of Screening Practices and Recommendations for Best TB Control. **PLoS ONE**, v. 8, n. 1, 30 jan. 2013.

MORAES, I.; SANTOS, S. R. Informação em Saúde: Os Desafios Continuam. **Ciência e Saúde coletiva**, v. 3, n. 1, p. 37–51, 1998.

MOSTRÖM, P. et al. Methods used in the molecular epidemiology of tuberculosis. **Clinical Microbiology and Infection**. Blackwell Publishing Ltd, 1 nov. 2002.

NAHID, P. et al. Executive Summary: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 63, n. 7, p. 853–867, 1 out. 2016.

OREN, A.; GARRITY, G. List of new names and new combinations previously effectively, but not validly, published. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v. 70, n. 3, p. 1443–1446, 2020.

PAIÃO, D. S. G. et al. Impact of mass-screening on tuberculosis incidence in a prospective cohort of Brazilian prisoners. **BMC Infectious Diseases**, v. 16, n. 1, 3 out. 2016.

PARISSA-FARNIA et al. The recent-transmission of Mycobacterium tuberculosis Strains among Iranian and Afghan relapse cases: A DNA-fingerprinting using RFLP and spoligotyping. **BMC Infectious Diseases**, v. 8, 6 ago. 2008.

PELLISSARI, D. M. et al. Prevalence and screening of active tuberculosis in a prison in the South of Brazil. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 22, n. 10, p. 1166–1171, 1 out. 2018.

PETERS, J. S. et al. Advances in the understanding of Mycobacterium tuberculosis transmission in HIV-endemic settings. **The Lancet Infectious Diseases** Lancet Publishing Group, 1 mar. 2019.

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: revista do Sistema Único de Saúde do Brasil**, v. 29, n. 1, p. e2019017, 2020.

SACCHI, F. P. C. et al. Genetic clustering of tuberculosis in an indigenous community of Brazil. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 98, n. 2, p. 372–375, 2018.

SAKULA A. Robert Koch: centenary of the discovery of the tubercle bacillus, 1882. **Thorax** n. 37, p.246-251, 1982.

SAMPER, S. et al. Systematic molecular characterization of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis complex isolates from Spain. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 43, n. 3, p. 1220–1227, mar. 2005.

SÁNCHEZ, A. et al. Mortality and causes of deaths in prisons in Rio de Janeiro, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, n. 9, 2021.

SANTOS, A. D. S. et al. Yield, Efficiency, and Costs of Mass Screening Algorithms for Tuberculosis in Brazilian Prisons. **Clinical Infectious Diseases**, v. 72, n. 5, p. 771–777, 1 mar. 2021.

SEQUERA, V. G. et al. Vaccinations in prisons: A shot in the arm for community health. **Human Vaccines and Immunotherapeutics**, v. 11, n. 11, p. 2615–2626, 9 jul. 2015.

SINAN. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Banco de dados agregados do DATASUS. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/tubercbr.def>>. Acesso em: 19 jan. 2022.

SOUZA FREITAS, R. Política nacional de atenção integral à saúde das pessoas privadas de liberdade no sistema prisional: uma análise do seu processo de formulação e implantação. **R. Pol. Públ.**, v. 20, n 1, p.171-184, jan./jun. 2016.

SUPPLY, P. et al. Variable human minisatellite-like regions in the Mycobacterium tuberculosis genome. **Molecular Microbiology**, n. 36, v. 3, p. 762-771, 2000.

SUPPLY, P. Multilocus Variable Number Tandem Repeat Genotyping of *Mycobacterium tuberculosis*. **Inst Pasteur Lille**, n.73, 2005.

SUPPLY, P. et al. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 44, n. 12, p. 4498–4510, dez. 2006.

TADOKERA, R. et al. TB transmission is associated with prolonged stay in a low socio-economic, high burdened TB and HIV community in Cape Town, South Africa. **BMC Infectious Diseases**, v. 20, n. 1, 10 fev. 2020.

THOMPSON, A. A questão penitenciária. v. 5ª edição, 2002.

UNITED NATIONS. The Sustainable Development Goals Report. [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 10]. Available from: <https://unstats.un.org/sdgs/report/2020/>

URREGO, J. et al. The impact of ventilation and early diagnosis on tuberculosis transmission in Brazilian prisons. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 93, n. 4, p. 739–746, 1 out. 2015.

VALENÇA, M. S. et al. Prevalence of tuberculosis in prisons: Risk factors and molecular epidemiology. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 19, n. 10, p. 1182–1187, 1 out. 2015.

VAN DER SPUY GD; WARREN R. M.; VAN HELDEN P. D. The role of molecular epidemiology in low-income, high-burden countries. **INT J TUBERC LUNG DIS**, v. 13, n. 4, p. 419–420, 2009.

VAN EMBDEN, J. D. A. et al. Strain Identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA Fingerprinting: Recommendations for a Standardized Methodology Downloaded from. **JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://jcm.asm.org/http://jcm.asm.org/http://jcm.asm.org/>>.

VAN INGEN, J. et al. Characterization of *Mycobacterium orygis* as *M. tuberculosis* complex subspecies. **Emerging Infectious Diseases**, v. 18, n. 4, p. 653–655, abr. 2012.

WHO. Implementing the who stop tb strategy. A handbook for national tuberculosis control programmes. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTm/TB/2008.401).

WHO. Monitoring the building blocks of health systems: a handbook of indicators and their measurement strategies. World Health Organization, 2010.

WHO. Xpert MTB/RIF implementation manual: technical and operational “how-to”: practical considerations. 2014.

WHO. Draft global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015 Report by the Secretariat. mar 2014.

WHO. WHO collaborating centre for the evaluation of new diagnostic technologies critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://apps.who.int/bookorders>>.

WHO. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

WHO. global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

WHO. WHO Meeting Report of a Technical Expert Consultation: Non-inferiority analysis of Xpert MTB/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF. 2017.

5. RESULTADOS

5.1 MANUSCRITO 1

1 Manuscrito submetido à Revista da Sociedade Brasileira de Medicina
2 Tropical.

3 **Tuberculosis in countries with highest prison population: Epidemiology and** 4 **Control Strategies**

5 **Tuberculosis in countries with highest prisoners**

6
7 *Caroline Busatto^[1], Dienefer Venske Bierhals^[1], Julia Silveira Vianna^[1], Pedro*
8 *Almeida da Silva^[1], Lia Gonçalves Possuelo^[2], Ivy Bastos Ramis^[1]*

9
10
11 *[1] Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio*
12 *Grande, Rio Grande, RS, Brasil. [2] Programa de Pós-Graduação em Promoção da*
13 *Saúde - Universidade de Santa Cruz do Sul – UNISC. Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.*

14
15 **Corresponding author:** Caroline Busatto.

16 **e-mail:** caroline-busatto@hotmail.com

17 **ORCID:** 0000-0003-3463-9390

18 19 **ORCID**

20 Dienefer Venske Bierhals: 0000-0001-7160-0642

21 Julia Silveira Vianna: 0000-0002-4550-9148

22 Pedro Eduardo Almeida da Silva: 0000-0003-1666-1295

23 Lia Gonçalves Possuelo: 0000-0002-6425-3678

24 Ivy Bastos Ramis: 0000-0003-2283-5087

25
26 Dienefer Venske Bierhals – Msc, dienefer_bierhals@hotmail.com

27 Julia Silveira Vianna – PhD, jusvianna@hotmail.com

28 Pedro Eduardo Almeida da Silva – PhD, pedrefurg@gmail.com

29 Lia Gonçalves Possuelo PhD, liapossuelo@unisc.br

30 Ivy Bastos Ramis – PhD, ivybramis@gmail.com

31

5.2 MANUSCRITO 2

1 Manuscrito submetido à Revista Ciência e Saúde Coletiva, número temático:
2 Estado, Políticas Públicas e Saúde no sistema penitenciário.

3 4 **Completeness of tuberculosis information system data from prisoners in Rio** 5 **Grande do Sul state**

6 7 **Completeness of tuberculosis information system data from prisoners in Rio** 8 **Grande do Sul state**

9
10 Caroline Busatto¹, Carla Adriane Jarczewski², Renata Maria Dotta³, Karine Zenatti Ely⁴,
11 Pedro Eduardo Almeida da Silva¹, Ivy Bastos Ramis¹, Lia Gonçalves Possuelo⁴

12
13 ¹Universidade Federal do Rio Grande, Programa de Pós-Graduação em Ciências da
14 Saúde, Núcleo de Pesquisa em Microbiologia Médica, Rio Grande, Rio Grande do Sul,
15 Brasil

16 ²Secretaria Estadual de Saúde, Programa Estadual de Controle da Tuberculose, Porto
17 Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

18 ³Secretaria Estadual de Saúde, Coordenadoria da Política Estadual de Atenção Básica à
19 Saúde Integral da Pessoa Privada de Liberdade no Sistema Prisional, Porto Alegre, Rio
20 Grande do Sul, Brasil

21 ⁴Universidade de Santa Cruz do Sul, Programa de Pós-Graduação em Promoção da
22 Saúde, Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil

23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33

5.3 MANUSCRITO 3

24 Manuscrito submetido à Revista da Sociedade Brasileira de Medicina
25 Tropical.

26 **Tuberculosis in prisoners of Southern Brazil: investigating the** 27 **epidemiological and operational indicators**

28 29 **Busatto C - Indicators in prisoners of Southern Brazil**

30
31 *Caroline Busatto^[1], Julia Mespague^[2], Pauline Schwarzbald ^[2], Camilo Darsie de*
32 *Souza^[3], Carla Adriane Jarczewski^[4], Rodrigo Dalke Meucci^[1], Jason R. Andrews^[5],*
33 *Julio Croda^[6], Pedro Almeida da Silva^[1], Ivy Bastos Ramis^[1], Lia Gonçalves Possuelo^[7]*

1
2
3 *[1] Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio*
4 *Grande, Rio Grande, RS, Brasil. [2] 8ª Delegacia Penitenciária Regional.*
5 *Superintendência dos Serviços Penitenciários. Santa Cruz do Sul, RS, Brasil. [3]*
6 *Programa de Pós-Graduação em Educação - Universidade de Santa Cruz do Sul –*
7 *UNISC. Santa Cruz do Sul, RS, Brasil. [4] Programa Estadual de Controle da*
8 *Tuberculose, Secretaria Estadual da Saúde. Porto Alegre, RS, Brasil [5] Stanford*
9 *University, School of Medicine. Stanford, California, United States. [6] Faculdade de*
10 *Medicina, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brasil.*
11 *[7] Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde - Universidade de Santa Cruz*
12 *do Sul – UNISC. Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.*
13

14 **Corresponding author:** Caroline Busatto.

15 **e-mail:** caroline-busatto@hotmail.com

16 **ORCID:** 0000-0003-3463-9390

17
18 **ORCID**

19 Julia Mespaque: 0000-0001-6593-3619.

20 Pedro Eduardo Almeida da Silva: 0000-0003-1666-1295

21 Ivy Bastos Ramis: 0000-0003-2283-5087

22 Rodrigo Dalke Meucci: 0000-0002-8941-3850

23 Pauline Schwarzbald: 0000-0002-7873-0682

24 Camilo Darsie de Souza: 0000-0003-4696-000X

25 Lia Gonçalves Possuelo: 0000-0002-6425-3678

26 Carla Adriane Jarczewski: 0000-0002-5642-086X.

27 Jason R. Andrews: 0000-0002-5967-251X

28 Julio Croda: 0000-0002-6665-6825.

29
30
31 Julia Mespaque - graduate student, juliamespaque@gmail.com

32 Pedro Eduardo Almeida da Silva – PhD, pedrefurg@gmail.com

33 Ivy Bastos Ramis – PhD, ivybramis@gmail.com

34 Rodrigo Dalke Meucci - PhD, rodrigodalke@gmail.com

35 Pauline Schwarzbald - pauline-silveira@susepe.rs.gov.br

36 Camilo Darsie de Souza – PhD, camilodarsie@unisc.br

37 Lia Gonçalves Possuelo PhD, liapossuelo@unisc.br

38 Carla Adriane Jarczewski – MD, carla-jarczewski@saude.rs.gov.br

39 Jason R. Andrews - PhD, jasonandr@gmail.com

40 Julio Croda PhD, juliocroda@gmail.com

5.4 MANUSCRITO 4

41 Manuscrito a ser submetido à Tuberculosis.

1 **Spread of *Mycobacterium tuberculosis* in Southern Brazilian prisoners: a molecular**
2 **epidemiology study**

3
4
5 Caroline Busatto^a, Lia Gonçalves Possuelo^b, Dienefer Bierhals^a, Carolina Larrosa de
6 Oliveira^a, Mariana Quaresma de Souza^a, Dandara Fanfa^b, Érika Barreto^b, Pauline
7 Schwarzbold^c, Andrea Von Groll^a, João Perdigão^d, Julio Croda^e, Jason R Andrews^f, Pedro
8 Almeida da Silva^{a*}, Ivy Bastos Ramis^a

9
10
11 ^a Núcleo de Pesquisa em Microbiologia Medica, Faculdade de Medicina, Universidade
12 Federal do Rio Grande, Rio Grande, Rio Grande do Sul, Brazil.

13 ^b Programa de pós-Graduação em Promoção da Saúde, Universidade de Santa Cruz do
14 Sul, Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, Brazil.

15 ^c 8^a Delegacia Penitenciária Regional. Superintendência dos Serviços Penitenciários.
16 Santa Cruz do Sul, RS, Brazil.

17 ^d Research Institute for Medicines - iMed.U LISBOA, Faculdade de Farmácia, Universidade
18 de Lisboa, Lisboa, Portugal.

19 ^e Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande,
20 Mato Grosso do Sul, Brazil.

21 ^f Stanford University, School of Medicine, Stanford, California, United States.

22
23
24 * Corresponding author:

25 Pedro Almeida da Silva

26 E-mail address: pedrefurg@gmail.com

27 Full postal address: Rua General Osório s/n, Centro, 96200190 - Rio Grande, Rio Grande
28 do Sul, Brazil.

29 Telephone and fax numbers: (53) 32374640

6. CONCLUSÕES

1

2 - As condições ambientais das prisões, como superlotação e má ventilação,
3 aliadas ao diagnóstico tardio, a deficiência de estratégias de controle de
4 infecção, bem como, a ausência de interligação entre os sistemas de saúde intra
5 e extramuros, precarizam o controle da TB;

6

7 - Os dados de TB gerados pelo SINAN são fundamentais como guia dos
8 programas de controle da doença, desta forma, o preenchimento da ficha de
9 notificação é essencial para conhecer a realidade dos índices e fatores
10 relacionados a doença, bem como para a avaliação da eficácia e da qualidade
11 das ações dos programas municipais e estaduais de controle da TB;

12

13 - Os indicadores epidemiológicos e operacionais analisados mostram a
14 persistência da TB entre as PPL do estado do RS. As taxas de confirmação
15 laboratorial, teste de HIV, tratamento diretamente observado e investigação de
16 contato são baixas, indicando a necessidade de melhorar as medidas de saúde
17 pública para o controle da TB nas prisões;

18

19 - A transmissão do *M. tuberculosis* entre PPL do estado do RS, nos mesmos e
20 em diferentes presídios, parece demonstrar que as medidas de controle de
21 infecção existentes não estão sendo eficazes ou não estão sendo
22 implementadas corretamente e, portanto, precisam ser reavaliadas.

7 PERSPECTIVAS

1

2 - Redação de artigo científico sobre a distribuição geográfica de cepas de *M.*
3 *tuberculosis* entre PPL e população em geral no Rio Grande do Sul, no período
4 de 2011 a 2018.

5

6 - Sequenciamento de genoma total das cepas (59) de *M. tuberculosis* que
7 apresentaram resistência aos antimicrobianos utilizados no esquema básico de
8 tratamento da TB. Até o presente momento, foram sequenciadas 12 cepas.

ANEXOS

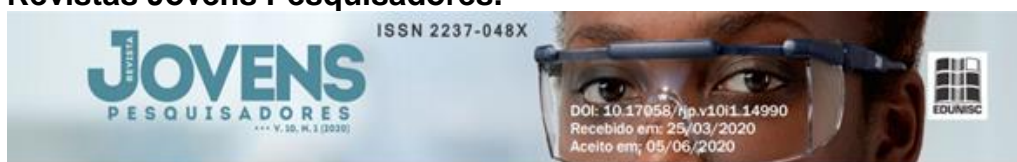
ANEXO A – Produção complementar

1. Premiações



2. Artigos publicados em periódico científico:

2.1 Revistas Jovens Pesquisadores.



PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS NOTIFICAÇÕES DOS CASOS DE TUBERCULOSE NA POPULAÇÃO PRIVADA DE LIBERDADE DO RIO GRANDE DO SUL, 2014-2018

FANFA, D. C. ¹; BUSATTO, C. ²; KIST, D. R. ³; ELY, K. Z. ⁴; RAMIS, I. B. ⁵; VALIM, A. R. M. ⁶; POSSUELO, L. G. ⁶

PALAVRAS-CHAVE: Tuberculose. Prisões. Epidemiologia Descritiva.

2.2 Journal of Medical Microbiology.

JOURNAL
OF MEDICAL
MICROBIOLOGY

RESEARCH ARTICLE
Venske Bierhals et al., Journal of Medical Microbiology
DOI 10.1099/jmm.0.001319



Tuberculosis cases in a prison in the extreme south of Brazil

Dienefer Venske Bierhals^{1*}, Caroline Busatto¹, Maria da Penha da Rosa Silveira², Edilon da Matta Talaier², Ana Bárbara Scholante Silva¹, Ana Julia Reis¹, Andrea von Groll¹, Pedro Eduardo Almeida da Silva¹ and Ivy Bastos Ramis¹

2.3 Revista de Epidemiologia e controle de infecção.

Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção

TRABALHOS

A TUBERCULOSE E OS FATORES FAVORÁVEIS À SUA DISSEMINAÇÃO ENTRE A POPULAÇÃO PRIVADA DE LIBERDADE NO EXTREMO SUL DO BRASIL

TUBERCULOSIS AND THE FACTORS FAVORING ITS SPREAD AMONG THE PRISONERS IN THE EXTREME SOUTH OF BRAZIL

LA TUBERCULOSIS Y LOS FACTORES FAVORABLES A SU DISEMINACIÓN ENTRE LA POBLACIÓN PRIVADA DE LIBERTAD EN EL EXTREMO SUR DE BRASIL

Júlia Silveira Vianna¹, Ana Júlia Reis¹, Caroline Busatto¹, Laura C. R. Aranalde², Nara Rodrigues Fernandes¹, Fabiane Gatti¹, Vanusa Pousada da Hora¹, Carla Vitola Gonçalves¹, Pedro Eduardo Almeida da Silva¹, Ivy Bastos Ramis¹

¹Universidade Federal de Rio Grande, Rio Grande, RS, Brasil
jusvianna@hotmail.com

(580/643) eram do sexo masculino e 9,8% (63/643) do sexo feminino, com idade média de 33,2 anos (DP± 9,2 anos). Ao avaliar questões sobre a ocorrência de TB, 1,9% das PPL (12/643) relataram que estavam com TB, representando uma prevalência de 1.866/100.000 habitantes. Estudos prévios em prisões brasileiras identificaram prevalências de TB em torno de 2.000/100.000 habitantes.^{3,5} No entanto, prevalência de TB de 4.712/100.000 habitantes já foi relatada em um dos estabelecimentos prisionais incluídos neste trabalho, porém, cabe destacar, que o estudo rastreou casos de TB ativa e passiva através da microscopia e cultivo do microrganismo.⁶

Neste estudo, também foi avaliado o contato prévio com TB. Do total, 39,9% (257/643) relataram já ter tido contato com pessoas com TB, das quais, 93,8% (241/257) relataram que o contato foi no ambiente prisional. Cabe destacar que entre estas PPL, 73,0% (176/241) já haviam trocado de cela alguma vez e 85,5% (206/241) compartilhavam a cela com mais de sete pessoas, o que representa um confinamento superior a capacidade de cada cela, que é de no máximo seis pessoas. Já foi demonstrado que o compartilhamento de celas com paciente com TB está diretamente associado a elevada prevalência de TB e, isto deve-se, especialmente a superlotação, que afeta

R. Epidemiol. Control. Infec., Santa Cruz do Sul, 8(Supl. 3):343-384, out./dez. 2018.
[ISSN 2238-3360]