UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA-PORTUGAL
ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA

DANIELLE TALITA DOS SANTOS

**Os determinantes da mortalidade por Tuberculose e TB-HIV no Sul do
Brasil: Da abordagem espacial à análise de sobrevida**

Ribeirão Preto
2019

DANIELLE TALITA DOS SANTOS

Os determinantes da mortalidade por Tuberculose e TB-HIV no Sul do Brasil: Da abordagem espacial à análise de sobrevida

Tese apresentada ao Programa Interunidades de Doutorado em Enfermagem da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo e Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Linha de pesquisa: Sociedade, Saúde e Enfermagem.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Alexandre Arcêncio

Tese apresentada sob regime de co-tutela para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Saúde Pública, na Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa- Portugal.

Orientadora: Prof^a Dr^a Carla do Rosário Delgado Nunes de Serpa

Ribeirão Preto
2019

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

FICHA CATALOGRÁFICA

Santos, Danielle Talita

Os determinantes da mortalidade por Tuberculose e TB-HIV no Sul do Brasil: Da abordagem espacial à análise de sobrevida. Ribeirão Preto-SP, 2019. 120. p. : il. ; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto e sob regime de co-tutela à Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa- Portugal.

Orientador nacional: Prof. Dr. Ricardo Alexandre Arcêncio

Orientadora estrangeira: Prof^a Dr^a Carla do Rosário Delgado Nunes de Serpa

1. Tuberculose. 2. Análise espacial. 3. Determinantes sociais da saúde. 4. Mortalidade. 5. TB/HIV

SANTOS, Danielle Talita

Os determinantes da mortalidade por Tuberculose e TB-HIV no Sul do Brasil: Da abordagem espacial à análise de sobrevivência

Tese apresentada ao Programa Interunidades de Doutorado em Enfermagem da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo e Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde e sob regime de co-tutela com a Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa-Portugal

Aprovada em: ____/____/____

Comissão Julgadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

*Ao Pai da Eternidade, por me conceder vida
através de meus amados Pais, que me
prepararam para ela.*

Agradecimentos

Em primeiro lugar, concedo honra e glória à Deus pela vida, pela existência que me levou a trilhar mais este caminho;

Agradeço

Ao Programa de pós-graduação Interunidades de Doutorado em Enfermagem da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo e Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto;

À Escola Nacional de Saúde Pública e Universidade Nova de Lisboa- Portugal;

À coordenação de aperfeiçoamento de pessoa de nível superior (CAPES);

Ao Professor Ricardo Alexandre Arcêncio, pelas oportunidades proporcionadas, orientação e apoio;

À professora Carla Nunes pela acolhida, orientação e dedicação em minha orientação;

À professora Elma Mathias Dessunti, por ter acreditado e investido em mim, me proporcionando novos horizontes;

Aos colegas dos grupos de pesquisa: Grupo de Altos Estudos de Processos e Práticas de Atenção Primária à Saúde e Enfermagem (GAAPS) e Grupo de Estudos Epidemiológico-Operacional em Tuberculose (GEOTB);

Aos colegas e ao mesmo tempo instrutores do saber-fazer, com quem compartilhamos experiências e aprendizados, um agradecimento carinhoso: Concy Garcia, Ana Angélica Rego, Aylana Belchior, Marcela Popolin, Juliane Crispim, Josylene Dalia, Luiz Arroyo, Miguel e Denise Fuentealba, Mellina Yamamura, Luana Seles, Marcos Arcoverde, Thais Berra, Clara Souza, Flavia Pieri, Antônio Ramos, Laura e todos os outros que não cito aqui os nomes, mas trocaram experiências e momentos de aprendizado ao longo desta jornada;

Àquelas que se tornaram minhas amigas e irmãs por dividir, partilhar e suportar, às “meia-patas” meu abraço carinhoso.

À minha família, meu pai Claudio, pelo suporte constante, pela força, por nunca desistir...

À minha mãe Rita, por seu afeto constante e infindável, minha inspiração para vida

À minha irmã Karine, pelas risadas, momentos presentes e momentos distantes.

Ao meu marido Vinicius, por partilhar comigo uma jornada ainda mais elevada, que inclui todas as outras pequenas e grandes caminhadas, inclusive esta.

Minha sincera e profunda gratidão.

RESUMO

SANTOS, Danielle Talita. **Os determinantes da mortalidade por Tuberculose e TB-HIV no Sul do Brasil: Da abordagem espacial à análise de sobrevida**. 2019. 120.f. Tese (Doutorado) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo sob regime de co-tutela Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade Nova de Lisboa-Portugal. Ribeirão Preto, 2019.

O estudo teve como objetivo analisar os determinantes sociais da saúde associados à mortalidade por TB e verificar as mortes precoces ocorridas por TB e TB/HIV e seus fatores associados, por meio de duas abordagens: uma de base ecológica e uma de base individual, utilizando análise espacial e de sobrevida. O estudo foi realizado na capital do Paraná, Curitiba; e, para análise espacial, foram consideradas as 148 unidades de desenvolvimento humano (UDH). A população de estudo foi composta dos casos de mortes por TB como causa básica (CID 15-19). Para análise de sobrevida, foram acrescentados os casos de mortes pela coinfeção TB/HIV (CID 20.0). Os dados foram obtidos do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) e do Sistema de Informações sobre Doenças de Notificação (SINAN) referentes ao período 2008 a 2015. As Unidades de Desenvolvimento Humano foram caracterizadas de acordo com a mortalidade por TB e com as variáveis dos determinantes sociais da saúde. Inicialmente os casos de óbitos por TB foram geocodificados e calculadas taxas de mortalidade bruta, taxa Bayesiana e investigados quanto à autocorrelação espacial e existência de aglomerados de risco por meio da técnica de varredura espacial e obtidos riscos relativos espaciais. Para correlacionar as áreas de risco espacial para mortalidade por TB foi utilizada a regressão logística, tendo como variável dependente área de risco: sim e não, e após avaliado com uso da curva ROC, também foi elaborado um mapa de sobreposição de áreas de risco dos determinantes sociais da saúde e correlacionados com aglomerados de risco para mortalidade. Por último, para investigar as mortes precoces por TB e TB/HIV e fatores associados foi utilizada a técnica de Kaplan-Meier e Regressão de Cox. Foram identificados 131 óbitos por TB, dos quais 126 (96,2%) foram geocodificados e 05 (4,8%) foram excluídos devido a endereços incompletos. Para a primeira fase, foram calculadas as taxas resultado em taxa média bruta de 1,07/100.000 habitantes. As mortes estiveram distribuídas de maneira difusa, porém, com maior concentração nas regiões periféricas e sul do município. Foi detectado um aglomerado espacial de risco na região sul para mortalidade por TB e para variáveis dos determinantes sociais da saúde, sendo onde as piores condições foram detectadas. O estudo confirmou a relação entre os determinantes sociais e as áreas de risco de mortes por TB quando relacionados com a Dimensão 1 extraída com (OR= 0,093; IC95% 0,34-0,25). O mapa de sobreposição dos aglomerados de risco relacionados com aglomerado para mortalidade por TB resultou em um OR= 5,98 (IC95%: 2,41-14,49) e curva ROC= 0,865; IC95%=0,796-0,934. Na segunda fase, ao analisar as mortes precoces por TB, foi encontrada uma mediana de dias sobrevividos de 22 dias, sendo que 88 (59,1%) dos pacientes morreram até 30 dias após o diagnóstico e 107 (72,5%) após 60 dias (mínimo: 1, máximo: 349, D.P: 68,8 e média: 50 dias). Dentre os 179 óbitos analisados, 105 (58,6%) óbitos tinham diagnóstico de TB (CID 15.0-19) e 74 (41,4%) óbitos a coinfeção TB/HIV (CID 20.0). A maioria dos casos ocorreu em pessoas do sexo masculino, 138 (77,1%), da raça/ cor branca predominante 120 (67%) e a média de idade foi de 47 anos (mínimo:20, máximo: 94, mediana: 44, DP: 14). Os resultados corroboram com a necessidade de melhorias múltiplas nas condições de vida da população, com enfoque nas regiões mais vulneráveis (áreas de aglomerados de risco espacial) identificadas e políticas

específicas para prevenção do uso de álcool, diante da identificação deste fator associado às mortes precoces.

Palavras chave: Tuberculose, TB/HIV, análise espacial, análise de sobrevivência, mortes precoces, mortalidade

ABSTRACT

SANTOS, Danielle Talita. **The determinants of tuberculosis and HIV-TB mortality in Southern Brazil: From the spatial approach to the survival analysis** 2019. 120.f. Tese (Doutorado) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo sob regime de co-tutela Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade Nova de Lisboa-Portugal. Ribeirão Preto, 2019.

The objective of the study was to analyze the social determinants of health associated with TB mortality and to verify the early deaths caused by TB and TB / HIV and their associated factors, through two approaches: one based on an ecological basis and an individual basis using analysis spatial and survival The study was carried out in the capital of Paraná, Curitiba; and for spatial analysis, the 148 human development units (UDH) were considered. The study population was composed of cases of TB deaths as the underlying cause (ICD 15-19). Survival analysis included cases of TB / HIV coinfection deaths (ICD 20.0). Data were obtained from the Mortality Information System (SIM) and the Notification Disease Information System (SINAN) for the period 2008 to 2015. The Human Development Units were characterized according to TB mortality and the variables determinants of health. Initially the cases of TB deaths were geocoded and gross mortality rates, Bayesian taxa were calculated and investigated for spatial autocorrelation and existence of clusters of risk by means of the spatial scanning technique and obtained relative spatial risks. In order to correlate spatial risk areas with mortality from TB, logistic regression was used as a risk variable: yes and no and after being evaluated using the ROC curve, a map of overlapping risk areas of social determinants correlated with clusters of risk for mortality. A total of 131 TB deaths were identified, 126 (96.2%) of which were geocoded and 05 (4%) of the deaths were TB and HIV and associated factors were Kaplan-Meier and Cox Regression. A total of 131 TB deaths were identified, of which 126 (96.2%) were geocoded and 05 (4.8%) were excluded due to incomplete addresses. For the first phase, the results were calculated at a gross average rate of 1.07 / 100,000 inhabitants. The deaths were distributed in a diffuse way, however, with greater concentration in the peripheral and southern regions of the municipality. It was detected a spatial cluster of risk in the southern region for mortality by TB and for variables of the social determinants of health and where the worst conditions were detected. The study confirmed the relationship between social determinants and risk areas for TB deaths when related to Dimension 1 extracted with (OR= 0,093; IC95% 0,34-0,25). The map of overlapping cluster-related risk clusters for TB mortality resulted in an OR= 5.95 IC95%=2.41-14.49 and ROC curve= 0.865 (CI95%= 0.796-0.934). In the second phase, when analyzing the early TB deaths, a median number of surviving days of 22 days was found, of which 88 (59.1%) died within 30 days after diagnosis and 107 (72.5%) after 60 days days (minimum: 1, maximum: 349, SD: 68.8 and average: 50 days). Among the 179 deaths analyzed, 105 (58.6%) deaths had a diagnosis of TB (ICD 15.0-19) and 74 (41.4%) had TB / HIV co-infection (ICD 20.0). The majority of the cases occurred in males, 138 (77.1%), the predominant white race (67%) and the mean age was 47 years (minimum: 20, maximum: 94, median: 44, DP: 14). The results corroborate the need for multiple improvements in the living conditions of the population, with a focus on the most vulnerable regions (areas of

agglomerates of spatial risk) identified and specific policies to prevent alcohol use, in view of the identification of this factor associated with early deaths.

Key words: Tuberculosis, TB / HIV, spatial analysis, survival analysis, early deaths, mortality

RESUMEN

SANTOS, Danielle Talita. **Los determinantes de la mortalidad por Tuberculosis y TB-VIH en el Sur de Brasil: Del abordaje espacial al análisis de supervivência.** 2019. 118.f. Tese (Doutorado) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo sob regime de co-tutela Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade Nova de Lisboa-Portugal. Ribeirão Preto, 2019.

El estudio tuvo como objetivo analizar los determinantes sociales asociados a la mortalidad por TB y verificar las muertes precoces ocurridas por TB y TB / VIH y sus factores asociados, por medio de dos abordajes: una de base ecológica y una de base individual utilizando análisis espacial y de supervivência. El estudio fue realizado en la capital de Paraná, Curitiba; y para el análisis espacial, se consideraron las 148 unidades de desarrollo humano (UDH). La población de estudio se compuso de los casos de muertes por TB como causa básica (CID 15-19). Para el análisis de sobrevida se añadieron los casos de muertes por la coinfección TB / VIH (CID 20.0). Los datos fueron obtenidos del Sistema de Información sobre Mortalidad (SIM) y del Sistema de Información sobre Enfermedades de Notificación (SINAN) referentes al período 2008 a 2015. Las Unidades de Desarrollo Humano fueron caracterizadas de acuerdo con la mortalidad por TB y con los determinantes social. Inicialmente los casos de muertes por TB fueron geocodificados y se calcularon tasas de mortalidad bruta, tasa Bayesiana e investigados en cuanto a la autocorrelación espacial y la existencia de aglomerados de riesgo por medio de la técnica de exploración espacial y obtenidos riesgos relativos espaciales. Para correlacionar las áreas de riesgo espacial para mortalidad por TB se utilizó la regresión logística teniendo como variable dependiente área de riesgo: sí y no y después de evaluado con uso de la curva ROC. Por último, para investigar las muertes precoces por TB y TB / VIH y factores asociados se utilizó la técnica de Kaplan-Meier y Regresión de Cox. Se identificaron 131 muertes por TB de las cuales 126 (96,2%) fueron geocodificados y 05 (4,8%) fueron excluidos debido a la incompleta de la dirección. Para la primera fase, se calcularon las tasas resultantes en tasa media bruta de 1,07 / 100.000 habitantes. Las muertes estuvieron distribuidas de manera difusa, sin embargo, con mayor concentración en las regiones periféricas y sur del municipio. Se detectó un aglomerado de riesgo en la región sur para mortalidad por TB y para variables de los determinantes sociales de la salud siendo las peores condiciones fueron detectadas. El estudio confirmó la relación entre los determinantes sociales y las áreas de riesgo de muertes por TB en relación con la Dimensión 1 extraída con (OR= 0,093; IC=0,34-0,25). El mapa de superposición de los aglomerados de riesgo relacionados con el aglomerado de mortalidad por TB resultó en un OR=5,98 (IC95%= 2,41-14,49) y curva ROC= 0,865 (IC95%= 0,796-0,934). En la segunda fase, al analizar las muertes precoces por TB se encontró una mediana de días sobrevivientes de 22 días, siendo que 88 (59,1%) de los pacientes murieron hasta 30 días después del diagnóstico y 107 (72,5%) después de 60 días (mínimo: 1, máximo: 349, DP: 68,8 y media: 50 días). Entre los 179 muertes analizados, 105 (58,6%) las muertes tenían diagnóstico de TB (CID 15.0-19) y 74 (41,4%) muertes por la coinfección TB / VIH (CID 20.0). La mayoría de los casos ocurrieron en personas del sexo masculino, 138 (77,1%), de la raza / color blanca predominante 120 (67%) y la media de edad fue de 47 años (mínimo: 20, máximo: 94,

mediana: 44, DP: 14). Los resultados corroboran con la necesidad de mejoras múltiples en las condiciones de vida de la población, con enfoque en las regiones más vulnerables (áreas de aglomerados de riesgo espacial) identificadas y políticas específicas para prevención del uso de alcohol, frente a la identificación de este factor asociado a las muertes precoces.

Palabras clave: Tuberculosis, TB / VIH, análisis espacial, análisis de supervivencia, muertes precoces, mortalidad

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Abrangência Projeto Multicêntrico – FAPESP - “A mortalidade por tuberculose e sua relação com as iniquidades sociais: um estudo multicêntrico” (2015-2017).....	19
Figura 2 - Fluxograma das fases e seleções dos artigos do mapeamento sistemático da literatura.....	33
Figura 3 - Determinantes Sociais da Saúde: modelo de Dahlgren e Whitehead.....	50
Figura 4 - Os Determinantes Sociais da Saúde (Solar e Irvan).....	52
Figura 5 - Localização geográfica das Unidades de Desenvolvimento Humano no município de Curitiba, Paraná, Brasil.....	57
Figura 6 - Síntese esquemática dos procedimentos analíticos segundo objetivo do estudo. Curitiba, Paraná, Brasil (2008-2015).....	62
Figura 7 - Distribuição das taxas de mortalidade por tuberculose. Curitiba, Paraná, Brasil (2008-2015).....	71
Figura 8 - Aglomerado de risco espacial de mortes por tuberculose e risco relativo espacial atribuídos às unidades de desenvolvimento humano-UDH. Curitiba, Paraná, Brasil (2008-2015).....	72
Figura 9 - Distribuição gráfica das variáveis dos determinantes sociais da saúde nas Unidades de desenvolvimento humano-UDH. Curitiba, Paraná, Brasil (2008-2015)....	74
Figura 10 - Aglomerado de risco espacial das variáveis dos determinantes sociais da saúde. Curitiba, Paraná, Brasil (2008-2015).....	77
Figura 11 - Sobreposição dos aglomerados de risco espacial das variáveis dos Determinantes sociais da saúde mais representativas e da mortalidade por TB. Curitiba, Paraná, Brasil (2008-2015).....	82
Figura 12 - Fluxograma da inclusão dos casos de óbitos por TB e TB/HIV e as	

análises adotadas. Curitiba, Paraná, Brasil (2008-2015).....	83
--	----

Figura 13 - As Curvas obtidas pela análise de Kaplan-Meier para sobrevida em relação ao uso de álcool em pacientes que morreram por TB e de TB-HIV. Curitiba, Paraná, Brasil (2008-2015).....	87
--	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estrutura PIO para questão de pesquisa.....	32
---	----

Quadro 2 - Artigos originais publicados a partir de 2010 nas Bases de Dados: <i>Pubmed</i> e <i>Scielo</i> com os descritores: “ <i>tuberculosis</i> ” AND “ <i>mortality</i> ” OR “ <i>deaths</i> ” AND “ <i>determinants</i> ” OR “ <i>risk factors</i> ”. Ribeirão Preto- SP, 2016.....	34
---	----

Quadro 3 - Formas clínicas consideradas no estudo, segundo a Classificação Internacional de Doenças versão 10 (CID 10).....	55
--	----

Quadro 4 - Variáveis consideradas para análise dos determinantes sociais da saúde.	58
---	----

Quadro 5 - Variáveis individuais analisadas. Curitiba, Paraná, Brasil (2008-2015)...	61
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Índice de Desenvolvimento Humano de Curitiba, Paraná, Brasil.....	57
Tabela 2 - Distribuição dos valores mínimo, máximo, médio, mediano e desvio-padrão das variáveis dos determinantes sociais da saúde analisados. Curitiba, Paraná, Brasil (2008-2015).....	73
Tabela 3 - Índice de Moran bivariado da associação dos determinantes sociais da saúde e a mortalidade por TB. Curitiba, Paraná (2008-2018).....	76
Tabela 4 - Informações sobre os aglomerados de risco das variáveis dos determinantes sociais da saúde. Curitiba, Paraná, Brasil (2008-2015).....	78
Tabela 5 - Teste de independência do Qui-quadrado entre as áreas dos aglomerados das variáveis dos determinantes sociais da saúde e áreas de risco de mortes por TB, Curitiba, Paraná, Brasil (2008-2015).....	79
Tabela 6 - Dimensões dos determinantes sociais da saúde extraídas por meio da Análise de Componentes Principais Categórica. Curitiba, Paraná, Brasil (2008-2015).....	80
Tabela 7 - Associação dos determinantes sociais às áreas de risco de mortes por TB, Curitiba, Paraná, Brasil (2008-2015).....	81
Tabela 8 - Regressão logística <i>Score</i> da sobreposição dos aglomerados de risco das variáveis dos Determinantes Sociais da Saúde e as áreas de risco de mortes por TB, Curitiba, Paraná, Brasil (2008-2015).....	83
Tabela 9 - Distribuição das características clínica e operacionais dos casos de óbitos. Curitiba, Paraná, Brasil (2008-2015).....	84
Tabela 10 - Análise de sobrevida: Kaplan-Meier e Cox bivariado entre pacientes que morreram por TB e TB/HIV e os determinantes individuais, Curitiba, Paraná, Brasil (2008-2015).....	85

Tabela 11 - Regressão de Cox multivariada dos determinantes associados às mortes por tuberculose em Curitiba, Paraná, Brasil (2008- 87 2015).....

LISTA DE ABREVIATURAS

BCG	Bacille Calmette-Guerin
BRICS	Brasil, Federação Russa, Índia, China e África do Sul
CID -10	Classificação Internacional de Doenças versão 10
CNDSS	Comissão Nacional sobre os Determinantes Sociais da Saúde
DO	Declaração de Óbito
DOTS	<i>Directly Observed Treatment Short-Course</i>
EERP	Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto
End TB	Estratégia para o fim da tuberculose
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
HIV	<i>Human Immuno deficiency Virus</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
LISA	Índice de Moran local bivariado
<i>M vaccae</i>	<i>Mycobacterium vaccae</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
OR	<i>Odds Ratios</i>
PNUD	Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic Curve</i>
RR	Risco relativo
SIG	Sistema de Informação Geográfica
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
SIRGAS	Sistema de Referência Geocêntrico para as Américas
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TB	Tuberculose
TB-MDR	Tuberculose multidrogarresistente
TDO	Tratamento Diretamente Observado
TxMTB	Taxas de mortalidade por TB
UDH	Unidade de Desenvolvimento Humano

UDHs	Unidades de Desenvolvimento Humano
USP	Universidade de São Paulo
UTM	Universal Transversa de Mercator
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1 Introdução	22
1.1 Do impacto epidemiológico da doença	23
1.2 As políticas de Controle da TB ao longo do tempo e novas perspectivas diagnósticas e de vigilância:.....	25
1.3 Análise do espaço	29
2 Mapeamento sistemático da literatura.....	33
3 Objetivos.....	50
3.1 Objetivo Geral	51
3.2 Objetivos Específicos	51
4 Quadro Teórico:	52
5 Material e Método	56
5.1 Desenho do estudo.....	57
5.2 População de estudo, critérios de inclusão e unidades de observação	57
5.3 Local de estudo.....	59
5.4 Fonte de informação	61
5.5 Plano de análise	65
5.5.1 Fase 1: Abordagem Ecológica	66
5.5.2 Fase 2: Análise de sobrevida: estudo de base individual, do tipo coorte retrospectiva	71
5.6 Aspectos éticos	72
6 Resultados	74
7 Discussão	93
8 Conclusão	104
Referências	106
Anexos.....	121

Apresentação

Meu interesse na realização do doutorado surgiu quando recém-formada e atuando como enfermeira assistencial e, diante das minhas inquietações e motivações, tive a oportunidade de acompanhar estágios e disciplinas teóricas em uma Faculdade da cidade de Londrina-PR.

Neste processo de ensino-aprendizagem, realizei duas especializações, Controle de Infecções em Serviços de Saúde e Biologia da Saúde, com intuito de desenvolver competências na área de ensino superior/docência; a monografia que desenvolvi nesta fase relacionava-se aos temas de infecção bacteriana e controle em serviços de saúde.

O interesse e compromisso de me envolver com a Academia só cresceu depois desse período, levando à realização do mestrado em Enfermagem na Universidade Estadual de Londrina- UEL, sob orientação da professora Elma Mathias Dessunti, com expertise na área de doenças infecciosas: HIV e Tuberculose.

No curso, me aprofundi nos assuntos envolvendo ambas as doenças, TB e HIV, que culminaram no tema da minha dissertação de mestrado. Na defesa do mestrado recebemos como convidado externo para a Banca Examinadora o Prof. Dr. Ricardo Alexandre Arcêncio, que trouxe grandes contribuições para o aprimoramento da pesquisa. Neste grato encontro, muitas oportunidades se abriram, inclusive com o auxílio do grupo de pesquisa do referido pesquisador para melhoria da qualidade dos resultados oriundos da dissertação e publicação em revista de seletiva política editorial e arbitragem (SANTOS *et al.*, 2017). Desta parceira veio o convite para o doutorado, o que aconteceu com a entrada no Programa de Pós-Graduação Interunidades de Doutorado em Enfermagem da Escola de Enfermagem (EE-USP) e Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto (EERP/USP).

Após ingresso no programa, surgiu a oportunidade de realizar o doutorado sanduíche por meio do edital da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) junto à Escola Nacional de Saúde Pública-ENSP da Universidade Nova de Lisboa (ENSP-UNL) sob a supervisão da Profa. Dra. Carla Nunes, que resultou em um estágio de Dupla Titulação. Essa experiência teve duração de um ano, em que foram possíveis grandes aprendizados nas áreas da estatística análise espacial, sob a orientação da pesquisadora e articulação com demais estudantes e pesquisadores da ENSP-UNL.

Oriundos da tese que ora apresentamos, tivemos um artigo publicado em revista de impacto internacional (SANTOS *et al.*, 2018a) e mais dois artigos submetidos, que estão em

fase de análise (SANTOS *et al.*, 2018b; SANTOS *et al.*, 2019b). Os resultados oriundos desta pesquisa também foram apresentados na *49th Union World Conference on Lung Health* realizada em Haia em 2018, na Holanda (SANTOS *et al.*, 2018c), que é a mais prestigiada Conferência Internacional na área da tuberculose, em que participam pesquisadores expoentes em todo o mundo, e foi um privilégio ter nossos resultados aceitos por esta Conferência e publicados em anais pelo *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease (IJTLD)*.

Destacamos que a tese é decorrente de um projeto matriz intitulado “*A mortalidade por tuberculose e sua relação com as iniquidades sociais: um estudo multicêntrico*” (Processo 2015/17586-3- FAPESP), sob a liderança do Prof. Dr. Ricardo Alexandre Arcêncio, que está em desenvolvimento em municípios das cinco macrorregiões do país, que são Ribeirão Preto/SP (sudeste), Natal/RN (nordeste), São Luís/MA (nordeste), Manaus/AM (norte), Londrina/PR, Foz do Iguaçu/ PR, Curitiba/ PR (sul) e Cuiabá/MT (centro-oeste); na Figura 1 são trazidos estes cenários. Também faço parte do Grupo de Estudos Epidemiológico-Operacional em Tuberculose (GEOTB) da Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose (REDE-TB), que inclui a investigação estudos de análise espacial e espaço-temporal da tuberculose e dos territórios em risco e ou vulneráveis; assim, nossos estudos estão alinhados à missão e objetivo deste grupo, que é produção de conhecimento nesta área, para avançar em termos de políticas e práticas de saúde.

Figura 1 - Abrangência Projeto Multicêntrico – FAPESP- “A mortalidade por tuberculose e sua relação com as iniquidades sociais: um estudo multicêntrico” (2015-2017).

Fonte: Projeto Multicêntrico – FAPESP (2015/17586-3)

A tese está estruturada em introdução, revisão sistemática da literatura, objetivos da pesquisa, quadro teórico, métodos, resultados e discussão, ao final estão dispostas as referências e anexos, conforme regimento do Programa de Doutorado Interunidades da EERP-USP.

1 Introdução

1.1 Do impacto epidemiológico da doença

A tuberculose (TB) é um problema de saúde pública mundial, estando entre as dez doenças infecciosas que mais matam no mundo, inclusive à frente do HIV, em 2017 morreram cerca de 1,3 milhões de pessoas por TB, entre pessoas HIV-negativas, e mais cerca de 300 mil entre as pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHIV) (WHO, 2018).

A carga da TB está diminuindo, apresentando redução de cerca de 2% ao ano, isso no mundo. O número de mortes por TB entre as pessoas HIV-negativas caiu cerca de 1,7% ao ano, com 1,8 milhões de óbitos no ano 2000 e 1,3 milhões em 2017. O número de mortes por tuberculose entre PVHIV reduziu 44% entre os anos de 2000 e 2017, o que equivale a um decréscimo de 2,4% ao ano (WHO, 2018).

Atualmente, 30 países concentram 87% dos casos de TB no mundo, estando estes classificados quanto à carga da TB, ou número de casos registrados, número de TB multidroga-resistente (MDR) e coinfeção TB-HIV (WHO, 2018). O Brasil, nesta lista, ocupa a 20^a posição em relação à carga da doença e a 19^a posição em relação à coinfeção TB/HIV (BRASIL, 2018a). Vale destacar que Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul, que compõem os BRICS, são responsáveis por 50% dos casos de TB no mundo (WHO, 2018; BRASIL, 2018a).

Como no mundo, no Brasil houve uma redução da mortalidade, de 2,6/100.000 habitantes em 2008 para 2,1/100.000 habitantes em 2017, representando uma queda de 20%, o que representa um decréscimo de 2,0% ao ano (BRASIL, 2018a; BRASIL, 2018b). Quanto à incidência, passou-se de 39 mortes para cada 100.000 habitantes em 2008, para 33,5 mortes por 100.000 habitantes em 2017 (BRASIL, 2018a) o que tem sido significativo; todavia, nesse compasso, é pouco provável o alcance das metas de eliminação da doença até 2050 (< 1 caso para cada 100.000 habitantes); para tal, seria necessária uma redução das taxas de 4 a 5% ao ano até 2020 e de 10% ao ano, até 2025 (WHO, 2018; WHO, 2015).

É válido mencionar que, por um tempo, a TB foi considerada uma doença superada principalmente nos países desenvolvidos, depois do advento dos antibióticos; a doença reapareceu nestes países depois da pandemia do HIV, o que levou a OMS classificá-la como “doença reemergente”. No Brasil, no entanto, a TB sempre foi “um problema presente e fícante a longo tempo” (RUFFINO-NETO, 2002).

O país, apesar de ter apresentado uma queda de detecção próxima aos indicadores estabelecidos pela OMS da ordem de 70%, o percentual de cura está aquém das metas esperadas, de 73% (quando o mínimo é de 85%) e abandono de 10,3% (máximo estabelecido de 5%) (WHO, 2018). Isso é ainda mais grave quando considerados os casos de TB Multidroga-resistentes (TB-MDR), o que significa a resistência da microbactéria aos dois principais medicamentos usados no tratamento da TB, a rifampicina e a isoniazida, ou monorresistência à rifampicina (TB-RR); o percentual de cura entre estes casos resistentes foi de apenas 61,4% (BRASIL, 2018a; BRASIL, 2017a).

Quando há o abandono do tratamento do TB, o risco de desenvolvimento de TB-MDR chega a aumentar em 4,5 vezes (ZHANG *et al.*, 2016). Há estimativas que tenham ocorrido 558.000 casos no mundo, sendo que 17% dos casos de retratamento desenvolveram TB-RR ou TB-MDR, e entre os casos de TB-MDR, 8,5% tiveram TB resistência extensiva aos medicamentos (TB-XDR), o que significa resistência, pelo menos, à rifampicina e à isoniazida, além de qualquer fluoroquinolona e, pelo menos, a uma das três seguintes drogas injetáveis usadas no tratamento da TB, que são a capreomicina, canamicina e amicacina (WHO, 2018). A TB-MDR aumenta o tempo de tratamento, exige uso de diferentes tipos de drogas e pode aumentar consideravelmente o risco da mortalidade por TB (ZURCHER *et al.*, 2019).

Garantir a adesão do paciente ao tratamento é uma questão crucial quando se pretende melhorar as taxas de cura, sendo a estratégia DOTS, *do inglês Directly Observed Therapy – Short Course* (BRASIL, 2011a; BRASIL, 2011b; BERTOLOZZI *et al.*, 2014) uma das estratégias mais custo-efetiva para o alcance deste objetivo.

Para que o controle da TB seja efetivado, se faz necessário fortalecimento das ações de detecção, diagnóstico e acompanhamento de forma descentralizada pela Atenção Primária à Saúde, cobertura diagnóstica universal e tratamento gratuito, políticas de proteção social e o envolvimento ativo da sociedade civil (MATTEELLI *et al.*, 2018). Um desafio é qualificar e expandir as ações desenvolvidas de forma descentralizada para a Atenção Primária à Saúde, com vistas a diagnosticar mais precocemente e garantir a conclusão do tratamento, evitando-se as mortes (BRASIL, 2017b; VIACAVA *et al.*, 2012), haja vista a efetividade do tratamento comprovado em 99,9%, quando o tratamento é regular/ininterrupto.

A redução em 95% das mortes por TB até 2035 deve estar alicerçada em políticas sensíveis aos determinantes sociais da saúde e um sistema de vigilância inteligente (WHO, 2018). Neste sentido, recentemente foi lançado um protocolo de vigilância de óbitos causados pela TB, com a finalidade de identificar problemas no acompanhamento do paciente,

melhorar os sistemas de notificação e promover ações de melhoria a partir da avaliação destes casos (BRASIL, 2017 Vigilância), incluindo as iniquidades sociais e disparidades.

A mortalidade por TB se associa a diversos determinantes sociais, como relacionados a moradia: superlotação nos domicílios, poucas janelas por cômodos com baixa incidência de luz solar no interior, (SAN PEDRO; OLIVEIRA, 2013; ZURCHER *et al.*, 2019) índice de vulnerabilidade social e pobreza (BERRA *et al.*, 2017; ÁLVAREZ-HERNÁNDEZ *et al.*, 2010), além de determinantes ligados ao indivíduo como sexo, idade maior de 50 anos, presença de comorbidades, etilismo, tabagismo, drogadição, violência, imigração, adesão ao tratamento da TB (ZERBINI *et al.*, 2017).

A ocorrência de óbitos por TB é considerada um evento sentinela (BRASIL, 2017c), pode estar relacionada ao não diagnóstico, ou diagnóstico tardio ocorrido em fase avançada da doença e também a um início de tratamento tardio, situações como estas podem levar a mortes precoces, ou seja, ocorridas na fase inicial do tratamento (WAITT *et al.*, 2011) o que é muito preocupante e deve ser analisado com cautela, para definição de estratégias de enfrentamento e superação.

Entende-se que, ao analisar a mortalidade por TB, é necessário compreender o contexto social em que ocorreu, o meio em que o indivíduo está inserido e que determinantes sociais se relacionaram com o evento, além ainda de investigar e compreender as mortes em si, o momento em que ocorreram e quais fatores se relacionaram com a precocidade destas mortes.

Desta forma, a produção de conhecimento sobre os determinantes sociais das mortes por TB é estratégica no sentido de orientar políticas e ações direcionadas à eliminação da TB.

1.2 As políticas de Controle da TB ao longo do tempo e novas perspectivas diagnósticas e de vigilância

Em 1983, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu a situação da TB no mundo como “estado de urgência”, principalmente devido a pandemia do HIV; na atualidade outros fatores, como envelhecimento da população, movimentos migratórios, desigualdades sociais, ainda contribuem para sua permanência no cenário mundial (RUFFINO-NETO, 2002; WILLIAMS; MARUTHAPPU, 2013).

Depois do recrudescimento da TB como problema de saúde pública nos países desenvolvidos, a estratégia DOTS foi recomendada em 1994 e tinha como objetivo fortalecer os programas nacionais para controle da doença, buscando, sobretudo, a garantia da adesão e

quebra da cadeia de transmissão da doença (WHO, 2015). A referida estratégia incluía cinco componentes: 1) Compromisso político financeiro das autoridades, 2) Identificação dos casos através de baciloscopia direta do escarro, 3) Tratamento Diretamente Observado, 4) Sistema de registro para monitorização e avaliação dos resultados, 5) Garantia do suprimento dos medicamentos anti-TB (WHO, 1999). No Brasil, a estratégia DOTS foi implantada em 1998, sob a gestão do Prof. Dr. Antonio Ruffino Netto, coordenador na ocasião do Programa Nacional de Controle da TB; sua expansão e sustentabilidade se deu mediante o estímulo financeiro repassado pelo governo federal diretamente aos municípios; sob estas circunstâncias, para cada caso curado por meio do DOTS, o município recebia em média R\$100,00, o que foi extremamente relevante, em termos das políticas de controle da TB (RUFFINO –NETTO; VILLA, 2009).

Na primeira década do ano 2000, observa-se expansão da cobertura dos serviços que utilizam a estratégia DOTS e o Brasil passou a pertencer ao grupo de países que possuem entre 50% a 90% dos serviços com a estratégia já implantada; todavia, com o fim do incentivo financeiro para a estratégia, alguns municípios tiveram dificuldade para sua sustentabilidade (SÁ et al., 2011) o que acabou por prejudicar a expansão de maneira universal no país.

No cenário internacional, em 2006 foi criado o Programa *Stop TB*, que tinha como meta reduzir drasticamente a carga da TB mundial em consonância com os Objetivos do Milênio (OM), além de propor, até 2050, que a doença não fosse mais um problema de saúde pública (<1 caso por milhão de habitantes por ano). Ela visava também fortalecer a estratégia DOTS e ampliá-la para alcance de outros objetivos respondentes a outros problemas como a TB-MDR, destacando seis componentes principais: 1) Expansão e aprimoramento da estratégia DOTS com elevada qualidade; 2) Enfoque para os casos de coinfeção TB/HIV e TB-MDR; 3) Fortalecimento do sistema de saúde; 4) Envolvimento de todos os profissionais de saúde; 5) Capacitação de pacientes e comunidades; 6) Capacitação e promoção para o desenvolvimento da pesquisa (WHO, 2015).

Uma vez que as metas de redução em 50% da mortalidade e da incidência foram atingidas no ano de 2015, imediatamente houve o lançamento da estratégia “*End TB*”, que apresentou como campanha “Um mundo livre da tuberculose: zero mortes, doenças e sofrimento devido à TB”. Esta estratégia, mais ambiciosa, propõe uma redução de 90% no número absoluto de mortes por TB e de 80% na incidência de TB, em comparação com os índices de 2015 (WHO, 2018). Nesta estratégia estão destacados os três pilares para que as ações de eliminação da TB sejam alcançadas:

Pilar 1: Cuidado integrado e prevenção centrada no paciente, sendo incluídos o diagnóstico precoce da TB, com acesso universal aos testes de suscetibilidade às drogas e rastreamento sistemático dos contatos e de grupos de alto risco; o tratamento de todas as pessoas com TB, incluindo àqueles droga-resistentes e suporte aos pacientes; ações colaborativas entre os programas TB e HIV e gestão das comorbidades; tratamentos preventivos de pessoas em alto risco de adoecer por TB e vacinação contra a TB.

Pilar 2: Políticas ousadas e sistemas de informações integrados, incluindo ações de proteção social aos pacientes e recomendação de acesso universal à saúde. Além de prever a necessidade de comprometimento político com recursos adequados de atenção à TB e prevenção da doença, engajamento das comunidades, sociedade civil organizada, integração entre os sistemas públicos de saúde e privado, política de sistema universal, esquemas regulatórios/sistemáticos para notificação dos casos, qualidade dos registros, qualidade e uso racional dos medicamentos e controle da infecção, proteção social, alívio da pobreza e ações direcionadas aos determinantes sociais da TB.

Pilar 3: Intensificação das pesquisas e ações de inovação e incorporação de novas tecnologias, que incluem: descoberta, desenvolvimento e rápida implementação de novos instrumentos, intervenção e estratégias e pesquisas para otimizar a implementação destas ações ou estratégias.

A estratégia *End TB* preconiza fortalecimento das atividades a fim de melhorar as ações a serem desenvolvidas rumo à eliminação da doença, além de estar alinhada com os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) mais especificamente com o Objetivo Número 3, que visa assegurar vida saudável e promover o bem-estar para todos, em todas as idades, e está intencionado em acabar com as epidemias de AIDS, tuberculose, malária e doenças tropicais negligenciadas até 2030.

Em 2017, foi lançado no Brasil o plano: “*Brasil livre da tuberculose: Plano Nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública*”, com objetivos e estratégias singularizados em dois tipos de cenários e oito subcenários de acordo com uma classificação baseada em características socioeconômicas, epidemiológicas e operacionais da TB (Brasil, 2017). Ainda incluem as atribuições de cada uma das esferas de gestão do SUS (federal, estadual, regional e municipal), além de sugerir quais indicadores de resultado e de processos para monitoramento dos Programas de Controle da TB; essa política representou marco regulatório na organização do sistema de saúde para a eliminação da doença.

A aceleração necessária para alcançar uma redução nas taxas de 10% até 2025 perpassa pelo desenvolvimento de novas ferramentas como vacina eficaz contra TB,

tratamentos mais curtos e seguros, diagnóstico rápido e ações combinadas/sinérgicas em um sistema de saúde com prestação de cuidado resolutivo e integral (LIENHARDT *et al.*, 2016).

O último alicerce da Estratégia *End TB* propõe justamente a intensificação da pesquisa, assim reconhece-se por esta política a importância da ciência para encontrar caminhos para alcance da eliminação da TB.

Diversos são os estudos conduzidos com este objetivo, a exemplo, a existência de oito medicamentos novos ou reaproveitados em diferentes fases de pesquisa (LIENHARDT *et al.*, 2016); duas novas drogas, nomeadamente *diarilquinolina* (ANDRIES *et al.*, 2005) e *delamanid* (LIU, *et al.*, 2018) que já são recomendadas pela OMS e foram aprovadas por autoridades reguladoras, incluindo a Agência de Medicamentos e Alimentos dos EUA e a Agência Europeia de Medicamentos. Cabe mencionar que novos esquemas estão em estudo para um tratamento mais curto, seguro e simplificado da TB, seja ela sensível ou resistente (ZUMLA *et al.*, 2014).

Com relação às novas tecnologias de diagnóstico, existem atualmente cerca de 50 testes em desenvolvimento, em diferentes estágios de pesquisa, alguns já disponíveis para comercialização (LIENHARDT *et al.*, 2016). Alguns testes moleculares e culturas rápidas permitem o diagnóstico em menor tempo, como é o caso do GeneXpert MTB/RIF, em uso no Brasil desde 2013 e que, por meio do material genético do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, identifica a presença da microbactéria e a resistência à rifampicina ao mesmo tempo e com uso do mesmo material, permitindo um resultado em até duas horas; os métodos clássicos, como a baciloscopia e cultura bacteriológica continuam recomendados, todavia, estes levam muito mais tempo a depender da organização dos serviços de saúde para atendimento dos casos da tuberculose; sendo que a cultura continua a ser padrão ouro para o diagnóstico da TB e deve ser usada universalmente (BRASIL, 2018a; BRASIL 2017b).

Além dos medicamentos, há o desenvolvimento de vacinas, como a MTBVAC, que utiliza o *Mycobacterium tuberculosis* vivo atenuado para aplicação em recém-nascidos e tem conseguido sucesso na avaliação clínica (MARINOVA *et al.*, 2017) e uma das vacinas mais estudadas é a *Mycobacterium vaccae* inativada, que é uma espécie não patogênica pertencente à mesma família do *M. tuberculosis* e tem sido utilizada e comercializada como um imunoterapêutico no tratamento da TB e alcançado bons resultados clínicos (HUANG; HSIEH, 2017).

Apesar da centralidade destas descobertas e avanços destacados no aspecto imunopatogênico da doença, é importante produzir ciência voltada ao contexto social em que o paciente de tuberculose está inserido e sua família; isto tem sumária importância quando o

objetivo é melhoria do acesso ou acessibilidade aos serviços de saúde em um contexto de grande desigualdade. A desigualdade social faz com que as pessoas não tenham as mesmas oportunidades de acesso às tecnologias; portanto, apesar da importância da descoberta de novas tecnologias diagnósticas e de tratamento, se não compreendidos os determinantes que definem seu uso e utilização, elas por si só não serão suficientes para impactar na eliminação da TB, isto porque se trata de uma doença socialmente determinada, que se relaciona com o modo de vida, habitação, cultura, ambientes, renda, políticas, entre outros (RUFFINO-NETO, 2002; CECILIO *et al.*, 2013; QUEIROGA *et al.*, 2012).

Por essa característica, é requerido mais do que medidas isoladas, seu enfrentamento não pode ser pontual, centrado em procedimentos médicos individuais e ou na tecnologia dura (QUEIROGA *et al.*, 2012; LONNROTH *et al.*, 2009; CARTER *et al.*, 2018), são necessárias ações alargadas, de um diagnóstico situacional criterioso com vistas a propostas mais finas e com acurácia, com perspectivas de mudanças de uma realidade (LONNROTH, 2009; WINGFIELD *et al.*, 2016).

Link e Phelan (1995) afirmaram que as condições sociais são a causa fundamental das doenças; nessa mesma linha, mais tarde, Rasanathan *et al.* (2011) destacam que a solução da TB perpassa pela compreensão e sensibilidade das ações direcionadas aos Determinantes Sociais da Saúde, sendo necessárias articulações entre o setor saúde e outros setores, como sociais, de justiça e direito, acadêmico, econômico, habitação e geração de renda. As ações clínicas e/ou assistenciais devem estar entrelaçadas a uma satisfatória compreensão do contexto e de sua organização, para então definição de políticas públicas, que sejam utilizadas efetivamente e alcancem o seu propósito (LONNROTH *et al.*, 2009; CARTER *et al.*, 2018).

Carter *et al.* (2018), em um estudo de predições, observou que a redução da pobreza provocou uma queda na incidência de tuberculose de 33,4% e que a ampliação da cobertura de proteção social resultou em redução na incidência de 76,1% até 2035. Desse modo, a compreensão dos determinantes sociais que favoreçam as mortes por TB poderá dar respostas relevantes para a meta de eliminação da TB.

1.3 Análise do espaço

Pela forte relação da TB aos determinantes sociais (LONNROTH, 2009), é relevante considerar o espaço ou a espacialização da doença, pois ao analisar a doença levando em conta o território, podem-se mensurar suas associações tendo em vista o seu aspecto clínico-social (CÂMARA *et al.*, 2004). Para Queiroga *et al.* (2012), um estudo que considere o

espaço permite compreender os fenômenos sociais juntamente com as doenças endêmicas de forma profícua, possibilitando uma averiguação realista, que leva em conta o meio em que ocorre.

O espaço/território na presente tese está compreendido como uma localização geográfica e também como um campo de atuação, de expressão do poder público, privado, governamental ou não governamental e, sobretudo, populacional. Cada território tem uma determinada área, uma população e uma instância de poder; este último pode ser concebido como de domínio público ou privado, de caráter administrativo, cultural, político, religioso, entre outros; deste modo, os territórios são, ao mesmo tempo, espaços e lugares construídos socialmente; eles não estão restritos à noção de território-solo (processo estanque/estático), mas são muito variáveis e dinâmicos, e a sua peculiaridade mais importante é ser um espaço de transformação/mutável pelo poder público e pela sociedade, um espaço de atuação, de fazer, de responsabilidade (VENÂNCIO, 2004).

Sob esta perspectiva do território que é construído e reconstruído a todo o momento, que possui uma população, que por vezes não está distribuída de forma uniforme ou homogênea, que apresenta áreas mais densas que outras, com algumas regiões com condições sociais melhores que outras, deve-se considerar que a localização em que as pessoas se estabelecem nem sempre é consequência de uma escolha destas, mas sim devido ao processo histórico de ocupação, da apropriação do território e das desigualdades sociais; essas condições fazem com que pessoas com características semelhantes estejam mais próximas (VENÂNCIO, 2004).

As desigualdades sociais fazem com que em um mesmo município, os melhores lugares do ponto de vista ambiental, saneamento básico, transporte estejam juntas as famílias com maior renda, ao passo que os mais pobres se distribuam nos lugares de piores condições de urbanização, nas áreas mais distantes e mal servidas; o que autores classificam como segregação espacial. É importante frisar que esta segregação espacial decorre de um processo intensificado de desigualdade social, que ocorre de geração em geração e, na ausência de políticas públicas que façam essa correção, os problemas de saúde são mais frequentes nas populações desfavorecidas (MONKEN; BARCELLOS, 2005). Considerando esta complexidade para compreensão dos territórios, a epidemiologia vem se aproximando da geografia no sentido de encontrar ferramentas com acurácia/sensibilidade para mensurar e ou compreender o fenômeno.

A análise espacial vem sendo empregada no sentido de responder às questões sobre os territórios em sua interface com a saúde. Para Câmara *et al.* (2004), a distribuição espacial

dos eventos é um grande desafio para elucidação de questões em diversas áreas do conhecimento, pois leva em conta a localização espacial do evento, permitindo uma análise que incorpora e considera o espaço.

A análise espacial envolve uma série de técnicas; dentre elas, podemos citar o geoprocessamento que permite a localização e distribuição espacial (CÂMARA *et al.*, 2004) e a avaliação de eventos de saúde com simultânea relação de fatores do espaço, como aspectos estruturais, sócio econômicos, ambientais e presença de serviços (HINO *et al.*, 2011; BARBOSA *et al.*, 2014).

O geoprocessamento engloba diversas tecnologias de tratamento e manipulação de dados geográficos; dentre essas tecnologias, os Sistemas de Informações Geográficas (SIG) têm sido adotados para abordagem de eventos de saúde (PINA; SANTOS, 2000). Os SIGs são sistemas que realizam o tratamento computacional de dados geográficos e armazenam a geometria e os atributos dos dados que estão georreferenciados, isto é, localizados na superfície terrestre e representados em uma projeção cartográfica (CÂMARA *et al.*; 2004).

A modalidade da análise espacial permite que dados ambientais e socioeconômicos sejam considerados para que então se processe a análise no espaço onde ocorreu o evento. Parte-se inicialmente de uma fase exploratória, procedida de uma averiguação que identifique padrões de dependência espacial dos óbitos (CÂMARA, 2004) e que permite a associação de indicadores, índices ou variáveis das unidades geográficas onde estão localizados os eventos sob estudo, neste caso os óbitos por TB (SUN, *et al*, 2015; NG, *et al*, 2012; OLIVEIRA *et al.*, 2012; SANTOS-NETO, *et al*, 2014).

Há ainda outras técnicas, como a detecção de aglomerados de risco por meio da técnica de varredura espacial (KURDOLF, 1997) e a mensuração das relações entre o desfecho estudado e fatores, com correlações bivariadas e regressão espacial (ANSELIN, 2005).

Ao se analisar a mortalidade por TB, levando em conta o espaço, é possível diagnosticar indicadores sociais relacionados, além de expor áreas com maior vulnerabilidade social atrelada ao desfecho, o que permite definição de ações de reestruturação na saúde e dos territórios (ARCOVERDE *et al.*, 2018; BERRA *et al.*, 2017; SANTOS *et al.*, 2018)

A análise espacial dos óbitos por TB permite um aprimoramento de ações de vigilância dos casos, além de revelar a acessibilidade aos serviços de saúde para diagnóstico precoce e acompanhamento dos casos já diagnosticados nos diferentes pontos de atenção; desta forma, verifica-se o comportamento da doença em meio a uma determinada população e se avalia se as intervenções em saúde já praticadas são efetivas (PINA; SANTOS, 2000).

Diante do exposto, a análise espacial com suas técnicas permite a distribuição dos casos e medidas de relacionamento entre os determinantes sociais devidamente regionalizados. Alguns estudos realizados abordaram os determinantes sociais e a mortalidade por TB, considerando o espaço também como objeto de análise. Entre os estudos (SANTOS NETO *et al.*, 2014; ARCOVERDE *et al.*, 2018; SANTOS *et al.*, 2018; YAMAMURA *et al.*, 2017) este é o primeiro com este tipo de abordagem, realizado em uma capital brasileira do Sul do Brasil. Considerando a necessidade da condução de uma revisão sistemática para sustentar a originalidade e as lacunas de conhecimento do estudo, na próxima seção estão expostas todas as etapas lançadas para o alcance destes objetivos.

2 Mapeamento sistemático da literatura

A etapa de revisão de literatura é relevante para a execução de uma pesquisa já que se trata de um processo de busca, descrição e análise de um tema. Muitas definições existem quando se trata de revisão de literatura que pode variar conforme o método de elaboração utilizado e os objetivos que se pretende através dela. Alguns tipos comumente utilizados são revisão narrativa, revisão sistemática, revisão integrativa, revisão de escopo, mapeamento sistemático, entre outras (SAMPAIO; MANCINI 2007).

Os mapeamentos sistemáticos permitem identificar lacunas de conhecimento e fornecem uma visão geral estruturada das evidências científicas disponíveis diante de uma questão de pesquisa. Diferentemente das revisões sistemáticas, que utilizam resultados para estabelecer relações quantitativas ou metanálises, os mapas sistemáticos visam categorizar a literatura de acordo com os objetivos do estudo, o design ou outros fatores que possam ser de interesse. Além disso, podem ser aplicados às questões mais amplas, sintetizando estudos potencialmente díspares que não puderam ser diretamente comparados via metanálise (GRANT; BOOTH, 2009).

Pretende-se com esta revisão reunir os conhecimentos atuais sobre os determinantes da mortalidade por TB, de maneira a contribuir para discussão dos resultados, além de nortear a seleção das variáveis utilizadas nas análises propostas na presente pesquisa. Para orientar os pesquisadores na seleção dos manuscritos, foram considerados os artigos com enfoque ecológico e também aqueles de base individual que verificaram as mortes precoces por TB e TB-HIV e seus determinantes; houve preocupação em observar se haveria algum tipo de estudo “híbrido”, com combinação destes objetos.

Para o alcance do objetivo ao considerar os determinantes sociais, foi elaborada uma pergunta baseada na estratégia PIO, de acordo com o Quadro 1:

Quadro 1 – Estrutura PIO para questão de pesquisa

Elemento	Componente da pergunta
P – População	Pacientes de tuberculose
I - Intervenção ou fenômeno de interesse	Determinantes sociais de saúde
O – Resultado	Mortes; Mortes precoces

Fonte: Elaborado pela autora.

Foi formulada a seguinte pergunta de pesquisa: *“Quais estudos abordam a mortalidade por tuberculose e sua relação com determinantes sociais da saúde?”* As perguntas secundárias: *“O enfoque é análise espacial? Há estudos que verificaram as mortes precoce por TB? Quais são os determinantes destas?”*

Os critérios de inclusão foram: estudos primários quantitativos que apresentem em seu escopo a análise de Determinantes Sociais da Saúde (DSS) associados à mortalidade por TB, publicados após 2010, sem restrição de área geográfica. As buscas foram realizadas entre os meses de agosto de 2018 a janeiro de 2019. Foram excluídos estudos com população infantil, relatórios inconclusivos, em andamento e estudos de revisão.

Para a busca dos artigos de interesse foram adotados os seguintes termos Mesh (*Medical Subject Headings*): "tuberculosis"[Title/abstract] "mortality"[Title/abstract]; "social determinants of health" OR “determinants” [All fields] para busca na PubMed e para busca no Scielo, os DeCS (Descritores de Ciências da Saúde) “tuberculose”, “mortalidade”, “determinantes sociais da saúde” OR “determinantes”. Ainda foram utilizados os filtros: literatura com seres humanos; nos idiomas, português e inglês; e sem restrição segundo o tipo de estudo. A sequência das etapas de identificação dos artigos, triagem, elegibilidade e seguindo o (*Preferred Reporting Items for Systematic and Meta-Analyses*) PRISMA está apresentado na Figura 2.

Figura 2 - Fluxograma das fases e seleções dos artigos do mapeamento sistemático da literatura.

Quadro 2 - Artigos originais publicados a partir de 2010 nas Bases de Dados: *Pubmed* e *Scielo* com os descritores: “*tuberculosis*” AND “*mortality*” OR “*deaths*” AND “*determinants*” OR “*risk factors*”. Ribeirão Preto- SP, 2016.

	Autores/ Ano Publicação	Título	Local	Tipo de Estudo	Tipo de Análise	Objetivos	Principais resultados
E01	Oliveira <i>et al.</i> , 2019	Early death by tuberculosis as the underlying cause in a state of Southern Brazil: Profile, comorbidities and associated vulnerabilities	Brasil	Observacional	Regressão logística	Identificar o perfil de pessoas que morreram por TB precocemente e tardiamente	As mortes precoces corresponderam a 74,6% (705/944). Sexo masculino, outras doenças do aparelho respiratório e doenças mentais estiveram associadas a mortes precoces
E02	Arcoverde <i>et al.</i> , 2018	How do socioeconomic differences in urban areas affect tuberculosis mortality in a city in the tri-border region of Brazil, Paraguay and Argentina	Brasil	Ecológico	Espacial: Detecção de <i>cluster</i> ; análise bivariada LISA e temporal	Analisar a mortalidade espacial por TB e seus determinantes socioeconômicos na população geral, nas regiões limítrofes do Brasil, Paraguai e Argentina	A morte por TB foi associada à renda, densidade de residentes nos domicílios e condições demográficas e sociais
E03	Santos <i>et al.</i> , 2018	Is there association between human development index and tuberculosis mortality risk? Evidence from a spatial analysis study in the south of Brazil	Brasil	Ecológico	Espacial: LISA bivariado e detecção de <i>cluster</i>	Associar diferentes taxas (medidas) da mortalidade por TB com o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) global, renda, longevidade, educação	Foi encontrada associação entre a mortalidade e o IDH renda para todas as medidas (taxas). A taxa bayseana global apresentou significância com todos IDHs
E04	Ferreira <i>et al.</i> , 2018	Predictors of mortality among intensive care unit patients coinfecting with tuberculosis and HIV.	Brasil	Coorte retrospectiva	Análise de sobrevida: Modelo de Cox	Identificar fatores preditivos de mortalidade entre pacientes com a coinfeção TB/HIV internados em UTI	62 (66%) dentre 94 indivíduos morreram na primeira semana após admissão na UTI. Ventilação mecânica invasiva (p=0,002), hipoalbumemia (p=0,0013) e contagem de células TCD4 <200 cel/mm ³ (p=0,002) foram associados com a mortalidade

- continua-

- continuação-

	Autores/ Ano Publicação	Título	Local	Tipo de Estudo	Tipo de Análise	Objetivos	Principais resultados
E05	Yamamura <i>et al.</i> , 2017	Areas with evidence of equity and their progress on mortality from tuberculosis in an endemic municipality of southeast Brazil	Brasil	Ecológico	Espacial: Regressão linear múltipla; verificação de dependência espacial do resíduo (I Moran) e regressão espacial	Identificar áreas geográficas que apresentaram progresso em termos de equidade (de renda, escolaridade e ocupação urbana) e testar seu efeito na mortalidade por tuberculose	A equidade social teve uma associação negativa com mortalidade de TB; cada aumento desta unidade (equidade) seria equivalente a uma redução de 8,8% na taxa de mortalidade. Este indicador de equidade foi composto por variáveis de renda, escolaridade e condições de ocupação do domicílio
E06	Ceccon <i>et al.</i> , 2017.	Tuberculosis mortality in Brazilian capitals, 2008-2010	Brasil	Ecológico	Regressão linear múltipla	Analisar associação entre as taxas de mortalidade por tuberculose e indicadores sociodemográficos e de saúde nas capitais dos estados brasileiros e no Distrito Federal	As variáveis: desigualdade de renda (índice Gini) $\beta = 0,454$; IC95% 6,21; 28,51), proporção de migrantes no município ($\beta = 0,537$ IC95% 0,12; 0,31), indivíduos negros pobres ($\beta = 0,302$ IC95% 0,004; 0,109) e coeficiente de coinfeção Tb/HIV ($\beta = 0,449$ IC95% 0,05; 0,28) foram associados à mortalidade por TB
E07	Santos-Neto <i>et al.</i> , 2016	The Impact of Social Inequities on Mortality Due to Pulmonary Tuberculosis in São Luis, Maranhão, Brazil	Brasil	Ecológico	Espacial: Regressão linear com análise de dependência espacial do resíduo (I de Moran) e regressão espacial	Identificar áreas com desigualdade social e seu impacto na mortalidade por TB	A desigualdade social foi estatisticamente associada à mortalidade ($R^2 = 23,86\%$). Identificou as maiores taxas de mortalidade nas áreas com alta desigualdade social classificadas como intermediária. A desigualdade social foi representada por variáveis referentes a condições insalubres de moradia, maior aglomeração humana e baixa renda

- continua-

- continuação-

	Autores/ Ano Publicação	Título	Local	Tipo de Estudo	Tipo de Análise	Objetivos	Principais resultados
E08	Yamamura <i>et al.</i> , 2015	Epidemiological characteristics of cases of death from tuberculosis and vulnerable territories	Ribeirão Preto, Brasil	Ecológico	Espacial: análise bivariada e de densidade (Kernel)	Caracterizar clínica e epidemiologicamente os casos de óbitos por TB como causa básica e associada	As variáveis idade e setor ou responsável pelo atestado de óbito apresentaram associação estatística com óbito
E09	Santos-Neto <i>et al.</i> , 2015	Pulmonary tuberculosis in Sao Luis, State of Maranhão, Brazil: space and space-time risk clusters for death (2008-2012)	São Luiz, Brasil	Ecológico	Espacial: cluster de risco	Identificar clusters de risco espaço e espaço-temporais para ocorrência de mortes por TB	Foram identificados dois clusters espaciais, um de alto risco e outro com baixo risco. Identificado também um cluster no tempo e espaço
E10	Santos-Neto <i>et al.</i> , 2014	Spatial analysis of deaths from pulmonary tuberculosis in the city of Sao Luis, Brazil	São Luiz, Brasil	Ecológico	Espacial: descritiva e densidade de pontos (Kernel)	Caracterizar os óbitos por TB pulmonares de acordo com variáveis sociodemográficas e operacionais	Encontra uma distribuição espacial heterogênea por meio de mapa de densidade por pontos
E11	Yang <i>et al.</i> , 2013	Epidemiology of pulmonary tuberculosis in Wenchuan earthquake stricken area: population-based study.	Wenchuan, China	Ecológico	Modelo multinível e detecção de Cluster	Explorar a distribuição espaço-temporal e fatores associados a TB pulmonar (incidência e mortalidade)	Revelaram clusters espaciais-temporais de mortalidade por TB. Um dos fatores associados foi região afetada por terremoto

- continua-

- continuação -

	Autores/ Ano Publicação	Título	Local	Tipo de Estudo	Tipo de Análise	Objetivos	Principais resultados
E12	Houlihan <i>et al.</i> , 2010	The tuberculosis challenge in a rural South African HIV programme.	África do Sul	Ecológico	Regressão logística multivariada. Análise de sobrevivência de Kaplan-meier e Regressão de Cox e Análise de cluster (Kurldolf)	Analisar diferenças geográficas na incidência da TB. Identificar clusters e fatores associados. A taxa de mortalidade foi avaliada como variável independente	Foi identificado um cluster de baixo risco para incidência da TB. A mortalidade foi mais elevada nas regiões com maiores taxas de incidência e prevalência
E13	Alvarez-Hernandez <i>et al.</i> , 2010	An analysis of spatial and socio-economic determinants of tuberculosis in Hermosillo, Mexico, 2000-2006	Hermosillo, México	Ecológico	Análise de componentes principais. Moran LISA bivariado	Caracterizar a distribuição geográfica da prevalência e mortalidade por TB e comparar com índices de privação social	Não encontrou autocorrelação espacial da mortalidade por TB, no entanto identificou associação entre taxa de mortalidade e o Índice de privação criado com 13 aglomerados detectados por meio do LISA bivariado
E14	Lee <i>et al.</i> , 2017	Comparison of Early and Late Tuberculosis Deaths in Korea.	Coréia	Coorte	Análise de sobrevivência	Comparar causas de mortes entre aquelas que morreram precocemente e tardiamente por TB na Coreia	O tempo mediano do início do tratamento até a morte foi 21 dias (7-38). As mortes ocorreram entre pacientes com idade avançada e com comorbidades. As mortes precoces ocorreram por causas especificamente relacionadas a TB enquanto que as tardias por outras causas
E15	Yen <i>et al.</i> , 2017	Determinants of mortality in Elderly patients with tuberculosis: a population-based follow-up study.	Taipei, Taiwan	Coorte retrospectiva	Regressão logística múltipla	Identificar fatores associados com a morte por TB entre cidadãos idosos de Taipei	As variáveis sexo masculino, doença renal, baciloscopia positiva, derrame pleural no RX foram associadas com maior risco de morte, enquanto maior escolaridade e TDO foram associadas com menor risco de mortes por TB

- continua -

- continuação -

	Autores/ Ano Publicação	Título	Local	Tipo de Estudo	Tipo de Análise	Objetivos	Principais resultados
E16	Kebede <i>et al.</i> , 2017	Tuberculosis and HIV are the leading causes of adult death in northwest Ethiopia: evidence from verbal autopsy data of Dabat health and demographic surveillance system, 2007–2013	Ethiopia	Coorte	Análise bivariada e Regressão logística	Analisar as principais causas de morte entre a população adulta do nordeste da Etiópia (2007-2013)	A TB foi a causa majoritária entre as mortes ocorridas no período de estudo 155 (20,8%) seguida do HIV/Aids 55 (7,4%)
E17	Santos Feltrin <i>et al.</i> , 2016	Death in patients with tuberculosis and diabetes: Associated factors.	Brasil	Epidemiológico	Regressão logística	Identificar fatores associados com a morte de pacientes com TB e diabetes registrados no DATAWEB (1996-2014)	O DM apareceu como fator protetivo para mortalidade. 306 (6,3%) dentre 4447 casos tinham TB e DM. Fatores de proteção para mortalidade foram DM (OR: 0,69) seguimento por serviço especializado de média e alta complexidade (OR: 0,51)
E18	Gesesew <i>et al.</i> , 2016	Predictors of mortality in a cohort of tuberculosis/HIV co-infected patients in Southwest Ethiopia.	Etiópia	Coorte retrospectiva	Modelo de Cox	Avaliar a incidência e os preditores da mortalidade pela coinfeção TB/HIV no sudoeste da Etiópia	57 (20,2%) dos pacientes morreram dentre 272 participantes do estudo. Os preditores para a mortalidade foram idade entre 33-44 anos (HR:2,9), ser trabalhadora do sexo feminino (H.R:9,1), ser acamado (HR: 3,2). E um achado incomum, pacientes com HIV estágio 1 tiveram menor risco do que pacientes no estágio 2,3,4 (WHO)

- continua -

- continuação -

	Autores/ Ano Publicação	Título	Local	Tipo de Estudo	Tipo de Análise	Objetivos	Principais resultados
E19	Pecego <i>et al.</i> , 2016	Six-month survival of critically ill patients with HIV-related disease and tuberculosis: a retrospective study.	Brasil	Coorte retrospectiva	Análise de sobrevivência: Kaplan Meier e Regressão de Cox	Analisar fatores associados com mortalidade em pacientes criticamente doentes com HIV e TB atendidos em uma unidade de terapia intensiva (2007-2012)	48% (21) dos 44 pacientes morreram antes de 6 meses. Entre as diferenças entre aqueles que morreram e sobreviveram estão: contagem de células TCD4, tempo entre diagnóstico do HIV e admissão na unidade e disfunções neurológicas
E20	Gaifer <i>et al.</i> , 2016	Risk factors for tuberculosis mortality in a tertiary care center in Oman, 2006-2016	Oman	Transversal retrospectivo	Regressão logística multivariada	Explorar fatores de risco associados com a mortalidade por TB entre pacientes admitidos num hospital público de Oman	31 (15%) dos 205 pacientes morreram durante o tratamento da TB. O tempo mediano entre início do tratamento e morte foi 30 dias. Os fatores associados foram: idade avançada, baixo IMC, baciloscopia negativa, coinfeção HIV e ser estrangeiro (não cidadão local)
E21	Zurcher <i>et al.</i> , 2016	Tuberculosis Mortality and Living Conditions in Bern, Switzerland, 1856-1950	Suíça	Coorte	Regressão linear	Analisar a mortalidade por TB no período 1856-1950 e fatores relacionados	A mortalidade foi maior no centro da cidade (327/100.000). E aumentou conforme o número de pessoas por dormitório (R:0,69, p=0,02), percentual de cômodos com luz solar (R=0,79, p=0,02), e negativamente relacionada com número de janelas por domicílio (R=-0,79, p=0,007)

- continua -

- continuação -

	Autores/ Ano Publicação	Título	Local	Tipo de Estudo	Tipo de Análise	Objetivos	Principais resultados
E22	Bigna <i>et al.</i> , 2015	Early Mortality during Initial Treatment of Tuberculosis in Patients Co-Infected with HIV at the Yaoundé Central Hospital, Cameroon: An 8-Year Retrospective Cohort Study (2006-2013)	Camarões	Coorte retrospectiva	Regressão logística binária	Compreender os contribuidores para mortalidade de pacientes em tratamento (fase inicial) da TB com a coinfeção HIV	49% dos pacientes morreram na fase intensiva do tratamento. A incidência da mortalidade nesta fase foi 32,2/100.000. Os fatores associados com a morte precoce foram não ter outra comorbidade relacionada a AIDS (OR:2,4), ter TB extrapulmonar (OR:1,8), infecção do HIV conhecida a um ano (1,2)
E23	Miller <i>et al.</i> , 2015	Mortality hazard and survival after tuberculosis treatment.	Estados Unidos	Coorte	Regressão de Cox	Comparar a mortalidade entre ente pessoas com TB e população similar (diagnosticados com ILTB) 1993-2002	A probabilidade de morrer após tratamento de TB foi 7 vezes maior do que a população comparada. Uma em cada 5 das pessoas com história de TB tratada morreram em média 4,1 anos depois da conclusão do tratamento. Não foram identificadas causalidades
E24	Wu <i>et al.</i> , 2015	Comparing the factors correlated with tuberculosis-specific and non-tuberculosis-specific deaths in different age groups among tuberculosis-related deaths in Taiwan.	Taiwan	Coorte retrospectiva	Regressão logística	Identificar fatores correlacionados com mortalidade por TB comparada com mortalidade não específica por TB	Idosos (OR:2,68), residir a oeste (OR:2.01), escarro positivo (OR:2,54), comorbidade doença renal crônica (2,35), AVC (OR:1,74), doença hepática crônica (OR:1,29) são as prováveis causas das mortes por TB
E25	Field <i>et al.</i> , 2014	Timing, rates, and causes of death in a large South African tuberculosis programme.	Africa do Sul	Coorte	Análise de sobrevivência: Kaplan-Meier	Determinar o tempo e a causa das mortes que iniciaram o tratamento da TB	Encontrou alta mortalidade até um mês após o início do tratamento (IRR 0.86 (0.55-1.36). Entre os fatores associados: idade avançada, TB prévia, coinfeção HIV, TB pulmonar foram significantes

- continua -

- continuação -

	Autores/ Ano Publicação	Título	Local	Tipo de Estudo	Tipo de Análise	Objetivos	Principais resultados
E26	Mee <i>et al.</i> , 2014	Changing use of traditional healthcare amongst those dying of HIV related disease and TB in rural South Africa from 2003 – 2011: a retrospective cohort study.	África do Sul	Coorte retrospectiva	Regressão	Analisar a prevalência e fatores determinantes no uso de serviços de saúde tradicionais entre pessoas que morreram por TB e HIV	Detectou que o uso de serviços de saúde tradicionais reduziu no período e a variável distância entre domicílio e serviço de saúde mais próximo apresentou associação estatisticamente significativa com os óbitos
E27	Wang <i>et al.</i> , 2013	Deaths of tuberculosis patients in urban China: a retrospective cohort study.	China	Coorte retrospectiva	Regressão de Cox	Identificar fatores associados com as mortes relacionadas com a TB em todas as mortes ocorridas por pacientes anteriormente diagnosticados com TB	A TB foi responsável por 17% das mortes, ser do sexo masculino esteve positivamente associado as morrer, além de morbidades (psicopatia, bronquite crônica, adoecimento por câncer e múltiplas doenças coexistentes)
E28	Shimazaki <i>et al.</i> , 2013	Risk factors for death among hospitalised tuberculosis patients in poor urban areas in Manila, The Philippines.	Manila, Filipinas	Transversal	Modelos de Poisson	Avaliar a associação entre TB e outras covariáveis não relacionadas a TB entre pessoas com HIV	Tratamento antirretroviral foi fator de proteção contra não relacionadas a TB a contagem de células TCD4
E29	Podlekareva <i>et al.</i> , 2013	Health care index score and risk of death following tuberculosis diagnosis in HIV-positive patients.	Oeste europeu	Coorte	Modelo de Cox	Desenvolver um índice de saúde para monitorar o risco de morte entre pacientes com TB e TB/HIV	O escore mostrou que a cada unidade aumentada reduz 27% a mortalidade HR:0,73

- continua -

- continuação -

	Autores/ Ano Publicação	Título	Local	Tipo de Estudo	Tipo de Análise	Objetivos	Principais resultados
E30	Yen <i>et al.</i> , 2012	DOT associated with reduced all-cause mortality among tuberculosis patients in Taipei, Taiwan, 2006-2008.	Taipei, Taiwan,	Coorte	Regressão logística multivariada	Determinar se pacientes que receberam DOT morreram menos do que aqueles que auto administraram os medicamentos e fatores associados com mortalidade	As mortes foram 40% menos frequentes entre aqueles que trataram com DOTs, sexo masculino, idade avançada, desemprego, doença renal crônica foram fatores de risco para mortalidade
E31	Kattan <i>et al.</i> , 2012	Tuberculosis mortality: death from a curable disease, Connecticut, 2007-2009.	Connecticut, EUA	Coorte	Análise bivariada	Analisar as mortes por TB e perdas de oportunidade de diagnosticar a doença	Excesso de uso de álcool (RR:4,4 IC95% 1,8-11) e idade >64 anos foram associados a mortalidade. 16 (94%) dos pacientes que morreram tiveram uma oportunidade perdida de diagnóstico
E32	Rodríguez-Morales; Castañeda-Hernández, 2012	Relationships between morbidity and mortality from tuberculosis and the human development index (HDI) in Venezuela, 1998–2008	Venezuela	Coorte	Regressão linear	Descrever a relação entre HDI e seus componentes	Encontrou relação inversa entre a taxa de mortalidade por TB e HDI geral ($F = 8.631$; $p = 0.012$) a componente do IDH mais importante foi educação
E33	Van't Hoog <i>et al.</i> , 2012	Risk factors for excess mortality and death in adults with tuberculosis in Western Kenya	Kenia	Coorte	Modelo de Regressão proporcional Hazard	Comparar as taxas de mortalidade por TB durante o tratamento com outras causas	HIV foi fator de risco e ser mulher ou ter iniciado o tratamento no último ano foi fator de proteção
E34	Souza; Pinheiro, 2011	Óbitos e internações por tuberculose não notificados no município do Rio de Janeiro	Rio de Janeiro, Brasil	Epidemiológico	Regressão logística	Analisar a subnotificação de óbitos e internações por tuberculose no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan)	Os menores de 15 anos tiveram 4,8 vezes a chance de não notificação daqueles entre 15 e 59 anos. Algumas divisões regionais de saúde apresentaram percentual de óbitos não notificados acima de 50%

- continua -

- conclusão -

	Autores/ Ano Publicação	Título	Local	Tipo de Estudo	Tipo de Análise	Objetivos	Principais resultados
E35	Nigatu <i>et al.</i> , 2010	Epidemiological analysis of tuberculosis in Ethiopia: a ten-year trend analysis	Etiópia	Epidemiológico	Série espaço-temporal	Examinar a tendência epidemiológica em período de dez anos da morbidade e mortalidade por TB	As taxas de incidência aumentaram no período estudado. Zonas agroecológicas foram mais afetadas
E36	Silva <i>et al.</i> , 2010	Factors associated with mortality in hospitalized patients with newly diagnosed tuberculosis	Brasil	Coorte	Regressão Multivariada	Identificar fatores clínicos e epidemiológicos associados com a morte entre pacientes diagnósticos com TB no hospital	A ventilação mecânica, consolidação no RX e escarro negativos foram preditores de mortes

Dentre os 36 artigos analisados na revisão, foram realizados no Brasil 14 (38,8%) estudos, no continente Africano (África do Sul, Etiópia, Kenia e Camarões) 08; (22,2%) artigos foram encontrados na China (Taipei, Wenchuan) 03; (8,1%) artigos dos EUA foram incluídas duas (5,5%) pesquisas e de Taiwan mais duas (5,5%); e ocorreu uma pesquisa em cada um dos seguintes países: Venezuela, México, Omã, Filipinas, Coreia, Oeste europeu e Suíça.

Quanto aos tipos de análises utilizadas pelos estudos, observou-se que 12 (33,3%) artigos realizaram estudo ecológico com análise espacial, 11 (30,5%) realizaram estudo de coorte com uso de regressão linear ou logística e 13 (36,1%) realizaram estudo de coorte aplicando análise de sobrevivência.

Dentre os artigos que utilizaram análise espacial, a análise para detecção de aglomerados de risco foi utilizada por seis autores (ARCOVERDE *et al.*, 2018; SANTOS *et al.*, 2018; BERRA *et al.*, 2017; SANTOS-NETO, *et al.*, 2015; ALVAREZ- HERNANDEZ *et al.*, 2010; HOULIHAN *et al.*, 2010).

As análises espaciais bivariadas por meio do uso de Índice de Moran Global e Local (LISA) foram utilizadas por diversos autores (ARCOVERDE *et al.*, 2018; SANTOS *et al.*, 2018; BERRA *et al.*, 2017; ALVAREZ- HERNANDEZ *et al.*, 2010). Os autores Yamamura *et al.* (2017) e Santos-Neto *et al.* (2016) realizaram regressão linear com verificação de dependência espacial do resíduo para posterior aplicação da análise de regressão espacial.

Os determinantes correlacionados com a mortalidade por TB mais comumente encontrados pelos estudos foram aqueles relativos à desigualdade social e econômica, representados por variáveis como Índice de Vulnerabilidade Social-IVS (BERRA *et al.*, 2017), equidade social (YAMAMURA *et al.*, 2017), desigualdade de renda (CECCON *et al.*, 2017; SANTOS-NETO *et al.*, 2016), renda e Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) (ARCOVERDE *et al.*, 2018; SANTOS *et al.*, 2018). Outros determinantes identificados pelos estudos foram relativos a condição de moradia, infraestrutura, incluindo características da vizinhança no entorno (BERRA *et al.*, 2017; ARCOVERDE *et al.*, 2018, SANTOS *et al.*, 2018), iluminação da residência, número de janelas no domicílio e o número de pessoas por dormitório ou densidade domiciliar (ZURCHER *et al.*, 2017).

Entre os determinantes correlacionados à mortalidade por TB, por meio dos estudos de abordagem individual e utilizando análises como regressão, foi observado que os principais fatores identificados foram: sexo masculino (OLIVEIRA *et al.*, 2019; YEN *et al.*, 2012), idade avançada (LEE *et al.*, 2017; YEN *et al.*, 2019; WU *et al.*, 2015; YAMAMURA *et al.*, 2015; WANG *et al.*, 2013; YEN *et al.*, 2012; GAIFER *et al.*, 2016), presença de

comorbidades como doenças do aparelho respiratório, derrame pleural (OLIVEIRA *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2013), doença renal (YEN *et al.*, 2017; YEN *et al.*, 2012).

Alguns estudos (OLIVEIRA *et al.*, 2019; FERREIRA *et al.*, 2018; LEE *et al.*, 2017; PECEGO *et al.*, 2016; BIGNA *et al.*, 2015; FIELD *et al.*, 2014) investigaram as mortes precoces por TB e fatores associados e, dentre aqueles identificados, encontraram a presença de comorbidades como HIV (CECCON *et al.*, 2017; GESESEW *et al.*, 2016; GAIFER *et al.*, 2016; PECEGO *et al.*, 2016; FIELD *et al.*, 2014), doenças do aparelho respiratório, derrame pleural (OLIVEIRA *et al.*, 2019; YEN *et al.*, 2017), baixo IMC (GAIFER *et al.*, 2016), ser acamado (GESESEW *et al.*, 2016), doença renal (WU *et al.*, 2015) uso de álcool (KATTAN *et al.*, 2012).

Em um estudo, o diabetes mellitus apareceu como fator protetor para mortalidade por TB, o que foi explanado através do acompanhamento especial em serviços especializados para atendimento destes pacientes (SANTOS FELTRIN *et al.*, 2016) e ainda aplicação da TDO foi correlacionada com menor risco de mortes por TB (YEN *et al.*, 2017).

Verifica-se que a análise espacial tem sido utilizada para correlacionar a mortalidade por TB com variáveis sociais e econômicas das áreas onde os indivíduos viveram; enquanto que estudos que utilizaram técnicas de regressão, buscaram encontrar determinantes de ordem individual (sexo, idade, raça/cor, comorbidades) e sua associação com a mortalidade por TB.

Estudos de base individual, alguns com uso de análise de sobrevida, identificaram que as mortes por TB ocorridas precocemente são um alerta para a questão da evitabilidade da doença. Oliveira *et al.* (2019) encontraram que 74,6% dos óbitos ocorreram de maneira precoce, Lee *et al.* (2017) encontraram uma mediana de sobrevivência após início do tratamento da TB de 21 dias, Pecego *et al.* (2016) observaram que 48% dos pacientes com TB/HIV morreram antes de completarem 6 meses de tratamento e Bigna *et al.* 2015 concluíram que 49% dos pacientes morreram na fase intensiva do tratamento, isto é, antes de completarem 2 meses.

Diante da literatura analisada, observou-se que determinantes sociais se relacionam com a mortalidade por TB; no entanto, podem ser mensurados de diferentes maneiras e de acordo com as regiões e nível de observação, de forma ecológica (dados agregados) e ou mesmo individual, por meio de um estudo de coorte retrospectiva.

Uma inquietação que emergiu na construção deste trabalho e decorrente da própria revisão da literatura é que as mortes nos territórios não são homogêneas; algumas delas ocorrem de maneira muito precoce, nos primeiros meses do tratamento, o que inquietou os pesquisadores ao verificar este fenômeno no conjunto de dados. Houve uma preocupação de

verificar os casos que, mesmo depois de diagnosticados pelos serviços de saúde, morreram até 2 meses após o início do tratamento (WAITT et al.; 2011, WHO, 1994, LEE et al.; 2017); por que morreriam, o que foi entendido como mortes precoces; aqueles casos que ocorreram, há uma hipótese, de que talvez a coinfeção pelo HIV esteja relacionada a este evento. Assim, para a pesquisa entendeu-se como necessário mapear as mortes por TB, buscar seus determinantes sociais, de uma análise de seu contexto, e compreender em um nível não agregado se haveriam mortes precoces e quais seriam seus fatores individuais associados.

Neste estudo é assumido que os fatores individuais são as características dos indivíduos como sexo, raça/cor, presença de comorbidades, tipo de tratamento, embora haja conexão destas variáveis com o contexto e do contexto com elas; no estudo foi importante definir estes limites, tendo na tese um momento da abordagem dos determinantes sociais do contexto e do território e num segundo momento concernentes ao indivíduo, como poderá ser observado mais à frente.

Dos estudos levantados na revisão, não se observou algum estudo que tenha realizado análise espacial, sequenciado de um estudo de coorte retrospectiva, com análise de sobrevida, o que evidencia a originalidade e ineditismo do estudo. A combinação destas abordagens dá maior abrangência, profundidade e consistência interna aos achados.

3 Objetivos

3.1 Objetivo Geral

✓ Investigar aglomerados de risco para as mortes por TB, sua relação com os determinantes sociais, investigar a ocorrência de mortes precoces em pacientes com TB e coinfeção TB/HIV e fatores individuais relacionados.

3.2 Objetivos Específicos

1. Estimar as taxas de mortalidade por TB (bruta e bayesiana);
2. Identificar aglomerados de risco para as mortes por TB;
3. Caracterizar as áreas em relação às taxas de mortalidade bruta, bayesiana e risco relativo espacial das mortes por TB;
4. Investigar a dependência espacial da mortalidade por TB (bruta e bayesiana) e do risco relativo espacial das mortes por TB;
5. Investigar a correlação entre as taxas de mortalidade bruta, bayesiana e o risco relativo espacial das mortes por TB;
6. Descrever as variáveis dos determinantes sociais da saúde e avaliá-las;
7. Relacionar as taxas da mortalidade e risco relativo espacial da TB com as variáveis dos determinantes sociais da saúde (comparação metodológica);
8. Identificar os aglomerados de risco espacial das variáveis dos determinantes sociais da saúde;
9. Investigar se as áreas dos aglomerados de risco espacial das variáveis dos determinantes sociais da saúde estão associadas às áreas de aglomerados de risco espacial da mortalidade por TB;
10. Identificar os casos que morreram precocemente por TB e ou TB-HIV;
11. Analisar os determinantes individuais associados às mortes precoces por TB e ou TB/HIV.

4 Quadro Teórico

Com vistas à orientação dos procedimentos metodológicos, bem como para a definição de uma matriz teórica que pudesse trazer de forma mais sedimentada o conceito de determinantes sociais e orientar as análises e discussão dos resultados, adotou-se a conceituação de Determinantes Sociais da Saúde (DSS) (SOLAR; IRWIN, 2010) incorporada pela Organização Mundial da Saúde, que entende como determinantes sociais, econômicos, culturais, étnicos/raciais e comportamentais que afetam o posicionamento do indivíduo na sociedade condicionando poder, prestígio, acesso a serviços; estas condições somadas exercem impacto sobre o resultado de saúde no indivíduo (SAN-PEDRO; OLIVEIRA, 2013; RASANATHAN *et al.*, 2011; ZIONI; WESTPHAL, 2007).

Um dos primeiros modelos propostos para explicação dos DSS foi de Dahlgren e Whitehead (1991), que dispôs em camadas cinco estratos com os fatores que influenciam a saúde, de forma que as camadas mais próximas são concernentes ao indivíduo (proximais) e as mais distais (macrodeterminantes) variáveis do contexto e que exercem influência sobre a saúde do indivíduo (FIGURA 3).

Figura 3 - Determinantes Sociais da Saúde: modelo de Dahlgren e Whitehead.

Fonte: CNDSS (2008).

Em 2010, a OMS definiu seu referencial dos DSS com base no modelo proposto por Solar e Irwin (2010) (FIGURA 4), quando, na Conferência Mundial sobre os determinantes, foi publicado o relatório “Diminuindo diferenças: a prática das políticas sobre determinantes sociais da saúde” (OMS, 2011).

Segundo este relatório, o DSS deveria se apoiar em três pilares fundamentais: 1) ações intersetoriais que busquem melhorar a qualidade de vida e saúde; 2) promoção da autonomia de grupos populacionais mais vulneráveis; 3) Pesquisa com evidência científica, que produza informação e conhecimento sobre as relações entre os determinantes sociais e a saúde (CNDSS, 2008).

Dentre os fatores contextuais (sócio econômico e político) (FIGURA 4) são destacadas as estruturas de governança formais e informais; os mecanismos de participação social da sociedade; as políticas macroeconômicas, políticas fiscais, monetárias, políticas de mercado e a estrutura do mercado laboral; políticas sociais, incluindo as áreas de emprego e habitação; políticas públicas nas áreas de educação, saúde, água e saneamento, e também políticas redistributivas, de seguridade social e de proteção social, e por fim aspectos relacionados com a cultura e com os valores sociais legitimados pela sociedade. Todos estes são considerados os determinantes estruturais das iniquidades em saúde, ou seja, funcionam como um tipo de base ou alicerce sobre o qual as iniquidades são geradas (SOLAR & IRWIN, 2010; GARBOIS, 2014).

Estes determinantes estruturais, por sua vez, afetam os determinantes intermediários da saúde e dão origem a um conjunto de posições ou estratificações de ordem socioeconômica, a partir da renda, educação, ocupação, gênero, raça/etnia do indivíduo. Estas posições dentro das hierarquias sociais têm o poder de determinar maior ou menor vulnerabilidade ao proporcionarem as circunstâncias materiais como moradia, trabalho, disponibilidade de alimentos e que, por sua vez, afetam o comportamento do indivíduo e fatores psicossociais (CDSS, 2010).

A coesão social e capital social ocupam uma posição medial entre os determinantes intermediários (fatores comportamentais, psicossociais) e estruturais (como posição socioeconômica) afetando tanto o sistema de saúde quanto sendo afetados por estes, em uma via de mão dupla. O resultado final sempre impactará sobre a equidade em saúde e bem-estar; todavia, este resultado também retroalimentará os determinantes estruturais e intermediários.

Figura 4 - Os Determinantes Sociais da Saúde (Solar e Irvan)

Fonte: WHO (2011).

A abordagem dos DSS significa compreender que a manutenção da saúde tem relação com outros setores da sociedade que não somente a saúde. Reflete também que as iniquidades em saúde não podem ser combatidas sem que as injustiças sociais também o sejam (RASANATHAN *et al.*, 2011; ZIONI; WESTPHAL, 2007).

Os DSS afetam a saúde de diferentes maneiras, não ocupando todos a mesma posição de influência; os fatores ambientais seriam valorizados pela OMS, e poderiam determinarem 25% da saúde da população, o estilo de vida saudável também tem relevância por aparentemente afetar mais o estado de saúde do indivíduo e os determinantes que causam mais estratificação social também tem importância reconhecida (PELLEGRINI FILHO, 2011; BARROS, 2017).

De acordo com Garbois (2014), muitos estudos, ao abordarem os determinantes sociais, acabam por fragmentar o social em camadas, situações e/ou condições particulares, trazendo o “social” como um “retrato” para explicar o nível de saúde de indivíduos. Torna-se relevante olhar para os diferentes níveis de estrutura e sua relação com o resultado em saúde analisado; neste caso, da mortalidade por TB a compreensão dos DSS está em consonância com a estratégia pelo fim da doença (*END TB*) (WHO, 2010; RASANATHAN *et al.*, 2011; LONNROTH *et al.*, 2009; WINGFIELD *et al.*, 2016; PELISSARI; DIAZ-QUIJANO, 2017; LONNROTH *et al.*, 2009).

5 Material e Método

5.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo epidemiológico misto, com duas fases: a primeira, um estudo de abordagem ecológica - Fase 1, utilizando análise espacial com múltiplas técnicas (ROOTHMAN, 2008) e a segunda, um estudo de abordagem individual, do tipo coorte retrospectiva e análise de sobrevivência - Fase 2 (MAROCO, 2014).

5.2 População de estudo, critérios de inclusão e unidades de observação

Fase 1: Abordagem Ecológica

Para análise espacial, a população do estudo foi composta de casos que morreram de TB (causa básica) registrada com os códigos CID10: 15.0 a 19.9 (Quadro 2), na Declaração de Óbito (DO) no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), ocorridos entre 2008-2015, residentes da zona urbana do município de Curitiba. Foram excluídos os casos de mortes por TB sem logradouro e sem o número de residência por não permitir a etapa de geocodificação dos casos. Para esta etapa, foram consideradas como Unidade de Observação as Unidades de Desenvolvimento Humano (UDH).

As UDH foram elaboradas a partir de uma parceria do Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD) com o Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA), buscando estabelecer regiões com maior homogeneidade socioeconômica. Desta forma, elas são formadas a partir da agregação dos setores censitários (a menor divisão geográfica estabelecida pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE), que podem ser uma parte de um bairro, um bairro completo ou, em alguns casos, até um município pequeno, atendendo ao critério de no mínimo 400 domicílios por área (PNUD, 2014; IBGE, 2010).

Fase 2: Estudo de base individual, do tipo coorte retrospectiva, com análise de sobrevivência

Para responder aos objetivos específicos de identificar os casos que morreram precocemente por TB e ou TB-HIV, e analisar os fatores clínicos individuais associados às mortes precoces por TB e ou TB/HIV, foram considerados os casos com registro de TB (CID10: 15.0 a 19.9) e também coinfeção TB/HIV (CID 10: 20.0) na Declaração de Óbito

(DO) no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) e informações do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) de pacientes residentes em Curitiba-PR. Para esta etapa, a unidade de observação foram os pacientes com as CID acima referidas. Foram excluídos os casos que apresentassem data de diagnóstico e óbito simultâneas.

Quadro 3 - Formas clínicas consideradas no estudo, segundo a Classificação Internacional de Doenças versão 10 (CID 10).

CID – 10		Definição
Tuberculose respiratória, com confirmação bacteriológica e histológica	A 15.0	Tuberculose pulmonar, com confirmação por exame microscópico de expectoração, com ou sem cultura
	A 15.1	Tuberculose pulmonar, com confirmação somente por cultura
	A 15.2	Tuberculose pulmonar, com confirmação por meio não especificado
	A 15.3	Tuberculose pulmonar, com confirmação por meio não especificado
	A 15.4	Tuberculose dos gânglios intratorácicos, com confirmação bacteriológica e histológica
	A 15.5	Tuberculose da laringe, da traqueia e dos brônquios, com confirmação bacteriológica e histológica
	A 15.6	Pleuris tuberculoso, com confirmação bacteriológica e histológica
	A 15.7	Tuberculose primária das vias respiratórias, com confirmação bacteriológica e histológica
	A 15.8	Outras formas de tuberculose das vias respiratórias, com confirmação bacteriológica e histológica
	A 15.9	Tuberculose não especificada das vias respiratórias, com confirmação bacteriológica e histológica
CID – 10		Definição
Tuberculose das vias respiratórias, sem confirmação bacteriológica ou histológica	A 16.0	Tuberculose pulmonar com exames bacteriológico e histológico negativos
	A 16.1	Tuberculose pulmonar, sem realização de exame bacteriológico ou histológico
	A 16.2	Tuberculose pulmonar, sem menção de confirmação bacteriológica ou histológica
	A 16.3	Tuberculose dos gânglios intratorácicos, sem menção de confirmação bacteriológica ou histológica
	A 16.4	Tuberculose da laringe, da traqueia e dos brônquios, sem menção de confirmação bacteriológica ou histológica
	A 16.5	Pleurisia tuberculosa, sem menção de confirmação bacteriológica ou histológica
	A 16.7	Tuberculose respiratória primária sem menção de confirmação bacteriológica ou histológica
	A 16.8	Outras formas de tuberculose das vias respiratórias, sem menção de confirmação bacteriológica ou histológica
	A 16.9	Tuberculose respiratória, não especificada, sem menção de confirmação bacteriológica ou histológica.

- continua -

- conclusão -

CID – 10		Definição
Tuberculose do sistema nervoso	A 17.1	Tuberculoma meníngeo
	A 17.8	Outras tuberculoses do sistema nervoso
	A 17.9	Tuberculose não especificada do sistema nervoso
Tuberculose de outros órgãos	A18.0	Tuberculose óssea e das articulações
	A 18.1	Tuberculose do aparelho geniturinário
	A 18.2	Linfadenopatia tuberculosa periférica
	A 18.3	Tuberculose do intestino, do peritônio e dos gânglios mesentéricos
	A 18.4	Tuberculose de pele e do tecido celular subcutâneo
	A 18.5	Tuberculose do olho
	A 18.6	Tuberculose do ouvido
Tuberculose miliar	A 18.7	Tuberculose das suprarrenais
	A 18.8	Tuberculose de outros órgãos especificados
	A 19.0	Tuberculose miliar aguda de localização única e especificada
	A 19.1	Tuberculose miliar aguda de múltiplas localizações
	A 19.2	Tuberculose miliar aguda não especificada
	A 19.8	Outras tuberculoses miliares
	A 19.9	A19.9 Tuberculose miliar não especificada
Doença pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), resultando em doenças infecciosas e parasitárias	B20.0	B20.0 Doença pelo HIV resultando em tuberculose

Fonte: Classificação Internacional de Doenças, versão 10 (CID – 10).

5.3 Local de estudo

O estudo foi conduzido em Curitiba, capital do estado do Paraná, que conta com 1.751.907 habitantes (IBGE, 2010); está situado nas coordenadas geográficas Latitude, 25° 25' 40" S, Longitude, 49° 16' 23" W e ocupa uma área de 435,036 km², com densidade demográfica de 4.027,04 (hab. Km²) (FIGURA 5).

Figura 5 - Localização geográfica das Unidades de Desenvolvimento Humano no município de Curitiba, Paraná, Brasil.

Fonte: elaborado pela própria autora

O Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de Curitiba está na faixa de desenvolvimento muito alto, ocupando a 10ª posição entre os municípios brasileiros com melhores IDH Tabela 1 (IBGE, 2010; IPARDES, 2018).

Tabela 1 – Índice de Desenvolvimento Humano de Curitiba, Paraná, Brasil

Índices	Valores Índices Curitiba
IDH	0,823
IDH longevidade	0,855
IDH renda	0,850
IDH educação	0,768
Índice de GINI	0,5652

Fonte: elaborado pela própria autora

Além da divisão em 138 UDH, Curitiba possui outras divisões, sendo elas: 75 bairros agrupados em nove regiões geridas por subprefeituras, e ainda está dividida em 2.395 setores censitários. Possui 5.664 estabelecimentos de saúde, sendo 113 Unidades Básicas de Saúde (UBS) e 28 Núcleos de Apoio à Saúde da Família (NASF) com uma cobertura populacional pela atenção básica de 55,81% (IPARDES, 2018). Com relação aos dados da TB, detém incidência de 14 casos por 100.000 habitantes em 2017 e mortalidade equivalente a 1,2 mortes para cada 100.000 habitantes (BRASIL, 2018a).

5.4 Fonte de informação

Dados obtidos do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), da Secretaria Estadual de Saúde do Paraná (SESA-PR).

Variáveis sob estudo

Fase 1: Abordagem ecológica

As variáveis utilizadas para análise dos determinantes sociais da saúde estão expressas no quadro abaixo e foram obtidas do PNUD 2013.

Quadro 4 - Variáveis consideradas para análise dos determinantes sociais da saúde.

Código	Nome da variável	Definição
ESPVIDA	Esperança de vida	Número médio de anos que as pessoas deverão viver a partir do nascimento, se permanecerem constantes ao longo da vida o nível e o padrão de mortalidade por idade prevalentes no ano do Censo (2013)
SOBRE60	Probabilidade de sobrevivência até 60 anos	Probabilidade de uma criança recém-nascida viver até os 60 anos, se permanecerem constantes ao longo da vida o nível e o padrão de mortalidade por idades prevalentes no ano do Censo

- continua -

- continuação -

Código	Nome da variável	Definição
FB_SUPER	Frequência bruta ensino superior	Razão entre o número total de pessoas de qualquer idade frequentando o ensino superior (graduação, especialização, mestrado ou doutorado) e a população na faixa etária de 18 a 24 anos, multiplicada por 100
GINI	Índice de desigualdade econômica	Mede o grau de desigualdade existente na distribuição de indivíduos segundo a renda domiciliar per capita. Seu valor é 0 quando não há desigualdade (a renda domiciliar per capita de todos os indivíduos tem o mesmo valor) e tende a 1 à medida que a desigualdade aumenta. O universo de indivíduos é limitado àqueles que vivem em domicílios particulares permanentes
RDPC	Renda per capita	Razão entre o somatório da renda de todos os indivíduos residentes em domicílios particulares permanentes e o número total desses indivíduos. Valores em reais de 01/agosto de 2010
RPOB	Renda domiciliar per capita média dos vulneráveis à pobreza.	Média da renda domiciliar per capita das pessoas com renda domiciliar per capita igual ou inferior a R\$ 255,00 mensais, a preços de agosto de 2010. O universo de indivíduos é limitado àqueles que vivem em domicílios particulares permanentes
THEIL	Índice de desigualdade	Mede a desigualdade na distribuição de indivíduos segundo a renda domiciliar per capita, excluídos aqueles com renda domiciliar per capita nula. É o logaritmo da razão entre as médias aritmética e geométrica da renda domiciliar per capita dos indivíduos, sendo nulo quando não existir desigualdade de renda entre eles e tendente ao infinito quando a desigualdade tender ao máximo
T_BANAGUA	Percentual da população que vive em domicílios com banheiro e água encanada	Razão entre a população que vive em domicílios particulares permanentes com água encanada em pelo menos um de seus cômodos e com banheiro exclusivo e a população total residente em domicílios particulares permanentes, multiplicada por 100. A água pode ser proveniente de rede geral, de poço, de nascente ou de reservatório abastecido por água das chuvas ou carro-pipa. Banheiro exclusivo é definido como cômodo que dispõe de chuveiro ou banheira e aparelho sanitário

- continua -

- conclusão -

Código	Nome da variável	Definição
T_DENS	Densidade por dormitório	Razão entre a população que vive em domicílios particulares permanentes com densidade superior a 2 e a população total residente em domicílios particulares permanentes, multiplicada por 100. A densidade do domicílio é dada pela razão entre o total de moradores do domicílio e o número total de cômodos usados como dormitório
T_LIXO	Percentual da população que vive em domicílios urbanos com serviço de coleta de lixo	Razão entre a população que vive em domicílios com coleta de lixo e a população total residente em domicílios particulares permanentes, multiplicada por 100. Estão incluídas as situações em que a coleta de lixo é realizada diretamente por empresa pública ou privada, ou o lixo é depositado em caçamba, tanque ou depósito fora do domicílio, para posterior coleta pela prestadora do serviço. São considerados apenas os domicílios particulares permanentes localizados em área urbana
AGUA_ESGOTO	Percentual de pessoas em domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados	Razão entre as pessoas que vivem em domicílios cujo abastecimento de água não provém de rede geral e cujo esgotamento sanitário não é realizado por rede coletora de esgoto ou fossa séptica e a população total residente em domicílios particulares permanentes, multiplicada por 100. São considerados apenas os domicílios particulares permanentes
PAREDE	Percentual de pessoas em domicílios com paredes que não sejam de alvenaria ou madeira aparelhada	Razão entre as pessoas que vivem em domicílios cujas paredes não são de alvenaria nem de madeira aparelhada e a população total residente em domicílios particulares permanentes, multiplicada por 100. São considerados apenas os domicílios particulares permanentes
I_ESCOLARI	Subíndice de escolaridade da população adulta - IDHM Educação.	Subíndice que compõe o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal Educação, representando o nível de escolaridade da população adulta. É obtido a partir do indicador "% de 18 anos ou mais com fundamental completo" (8 anos de estudo)

Fonte: Elaborado pela autora a partir do PNUD (2013).

Fase 2: Estudo de base individual, do tipo coorte retrospectiva, com análise de sobrevida

Quadro 5 - Variáveis individuais analisadas. Curitiba, Paraná, Brasil (2008-2015).

	Variáveis independentes	Classes
*Características individuais e sociais	Data do óbito	Data
	Sexo	Feminino
		Masculino
	Idade	Contínua
	Raça/cor	Branca/amarela
		Afrodescendente
	Escolaridade	8 anos e mais de estudo
		0-7 anos de estudo
**Comorbidades	Tipo de Entrada	Caso novo
		Reingresso/retratamento
	Institucionalizado	Não
		Sim
	Exame: radiografia	Normal
		Sim / suspeito
	Forma clínica	Pulmonar
		Extrapulmonar
	Agravado - uso de álcool	Não
		Sim
	Agravado Diabetes Mellitus (DM)	Não
		Sim
** Operacionais: exames e tratamento	Exame: baciloscopia	Negativo
		Positivo
	Cultura	Negativo
		Positivo
	Medicamento utilizado: Rifampicina	Sim
		Não
	Medicamento utilizado: Isoniazida	Sim
		Não
	Medicamento utilizado: Pirazinamida	Sim
		Não
	Medicamento utilizado: Etambutol	Sim
		Não
	Medicamento utilizado: Estreptomicina	Sim
		Não
	Medicamento utilizado: outras drogas	Sim
		Não

	Tratamento supervisionado - DOTS	Sim
		Não

Fonte: elaborado pela autora a partir dos dados do *SIM **SINAN

5.5 Plano de análise

Os passos metodológicos para análise dos dados da pesquisa estão esquematicamente representados na figura 6, de forma a facilitar a compreensão do estudo.

Figura 6 – Síntese esquemática dos procedimentos analíticos segundo objetivo do estudo. Curitiba, Paraná, Brasil (2008-2015).

Fonte: Elaborado pela autora

5.5.1 Fase 1: Abordagem Ecológica

Para responder ao objetivo geral, foram utilizadas diversas técnicas de análise, como exposto na Figura 6. Como já exposto anteriormente, para consecução dos objetivos da tese foi necessário o desdobramento do estudo em duas fases, sendo que a primeira fase contemplou os objetivos específicos de um a nove e a fase 2, os objetivos dez e onze.

Para responder ao primeiro objetivo de calcular as taxas de mortalidade por TB (bruta e bayesiana) recorreu-se primeiramente a geocodificação dos casos de óbitos por TB.

Foram obtidas as coordenadas geográficas (latitude e longitude) dos endereços dos casos de óbitos, com auxílio do software de acesso livre Google Earth. Posteriormente procedeu-se à geocodificação, utilizando o software TerraView versão 4.2.2.

As informações dos casos de óbitos já geocodificadas geraram um arquivo de pontos que foram unidos com o arquivo de polígonos (UDH de Curitiba), resultando em um novo arquivo com os casos distribuídos nas respectivas UDH. O arquivo final dos endereços geocodificados foi definido com a projeção *Universal Transversa de Mercator* (UTM) e *datum* Sistema de Referência Geocêntrico para as Américas (SIRGAS) 2000. Foi utilizado o software ArcGis 10.2 para este procedimento.

A taxa bruta de mortalidade (TM) foi calculada considerando a somatória dos óbitos ocorridos em todo o período de estudo (oito anos) pela população de cada UDH, multiplicado por 100.000 e dividida por oito, referente aos anos do período de estudo, conforme fórmula abaixo.

$$TM = \left(\frac{\sum \text{óbitos por TB}}{\text{população total}} \right) \times 100.000 \times \frac{1}{8}$$

A taxa bayesiana da mortalidade por TB (TBM) também foi calculada. Trata-se de um método “*smoothed*” que tem o poder de suavização dos valores, ou redução das flutuações aleatórias. É uma técnica útil quando se pretende estimar os valores de interesse em regiões vizinhas sem casos registrados (zeros), ou ainda, na presença de áreas escassamente povoadas (BEST, 2005; MARSHAL, 1991; TSUTUKAWA, 1985). Pode ser adotado quando se presume que a frequência de óbitos tenha uma distribuição de Poisson com uma média proporcional ao tamanho da população.

Desta forma, as taxas bayesianas suavizam cada taxa, fazendo uma média ponderada da taxa interna e da taxa externa. Essa taxa externa pode ser obtida globalmente por meio do chamado método Bayes Empírico, que considera a média global dos vizinhos. O melhor estimador bayesiano é dado por uma combinação linear entre a taxa observada e a média (CÂMARA, 2004).

Para o cálculo das taxas bayesianas empíricas globais $\hat{\theta}_i$, considera-se:

$$\hat{\theta}_i = C_i r_i + (1 - C_i) \bar{m}$$

em que $C_i = \frac{s^2 - \bar{m}/\bar{n}}{s^2 - \bar{m}/\bar{n} + \bar{m}/n_i}$ $\bar{m}$ é a taxa global dos eventos, $\bar{n}$, o número médio de

pessoas em risco, n_i é o número de pessoas observadas na área i , $s^2 = \sum i \frac{n_i (r_i - \bar{m})^2}{n}$, n é o

número de pessoas observadas em todas as áreas juntas e r_i é a taxa observada na área i (CÂMARA, 2004). O cálculo das taxas foi processado no *software* TerraView versão 4.2.2 e os mapas coropléticos das TM e TBM foram construídas no *software* ArcGis 10.2.

Para responder ao segundo objetivo, de identificar aglomerados de risco para mortes por TB, foi aplicada a técnica de varredura espacial (KULLDORFF; NAGARWALLA, 1995) com obtenção do Risco Relativo espacial (RR) da mortalidade por TB. O RR pode ser compreendido como o risco de morrer por TB dentro de uma região em relação ao risco morrer por TB fora dessa região (PRATES; KULLDORF; ASSUNÇÃO, 2014).

O RR é calculado considerando a seguinte fórmula:

$$RR^s = \frac{N_z / E_z}{(N - N_z) / (E_A - E_z)}$$

Em que o N é o total número de casos, N_z é o número de casos no aglomerado Z ; E_A é o número de casos esperados sobre a região sob a hipótese nula; E_z é o número de casos na área Z sobre a hipótese nula. Quando o RR resulta em 1 (um), há uma forte evidência de não existência de cluster ou risco; se maior que um, existe risco maior, e menor do que um existe um baixo risco de sofrer o evento na área, que pode ser considerada como proteção (PRATES; KULLDORF; ASSUNÇÃO, 2014).

Mediante a aplicação da técnica de varredura espacial (KULLDORFF; NAGARWALLA 1995), foram obtidos os aglomerados ou *cluster* de risco dos óbitos por TB e também das variáveis dos DSS selecionadas previamente.

A detecção do aglomerado é feita mediante o posicionamento de um círculo virtual de raio variável em torno de cada centroide que calcula a taxa e o RR do evento no interior de cada círculo. Aglomerado de risco é considerado existente quando o valor observado na região delimitada pelo círculo é maior do que o esperado; se o valor for menor que o esperado, é denominado de aglomerado de baixo risco ou de proteção (KULLDORFF, 1995). Desta forma, as hipóteses assumidas neste estudo foram H_0 : não há aglomerados de risco e H_1 : a região z é um aglomerado.

Para a aplicação da técnica, foram criadas planilhas no Excel; a primeira com os casos de óbitos contendo a data da ocorrência, a segunda com as informações sobre coordenadas geográficas dos centroides das UDH gerados a partir do *software* TerraView versão 4.2.2 e a terceira em que constavam informações populacionais das UDH conforme os dados obtidos do PNUD (PNUD 2013; IBGE, 2010).

Considerando que a distribuição dos casos é heterogênea e os eventos são raros em relação à população, foi adotado o modelo discreto de Poisson, ao atender algumas condições como a não sobreposição geográfica dos aglomerados, o tamanho máximo do aglomerado igual a 50% da população exposta, aglomerado com formato circular e 999 replicações.

Após a detecção dos aglomerados de risco, as UDH foram categorizadas em dois tipos (dummy) da seguinte maneira, áreas de risco = 1 e áreas de não risco = 0. O mesmo procedimento foi realizado para cada uma das variáveis dos DSS selecionadas, e para estes casos foi adotada uma distribuição normal.

Após a obtenção das taxas (TM e TBM) e do RR foram atendidos os objetivos de comparação metodológica, como caracterizar as UDH de acordo com as respectivas distribuições expostas nos mapas. Foi avaliada a intensidade da correspondência entre as medidas de mortalidade utilizadas no estudo, por meio da correlação entre as TM, TBM e RR das mortes por TB; para isso foi utilizada a correlação de *Spearman*, que se trata de um coeficiente que mede a intensidade da correlação entre duas variáveis; quanto maior a associação linear entre as variáveis mais próximo de +1 ou -1, e quanto mais próximo de zero menor a relação entre elas; se o coeficiente foi maior que 70% considera-se forte relação linear entre elas. (MARTINS, 2010,).

O quarto objetivo específico de investigar a dependência espacial das taxas TM, TBM e do RR recorreu-se a autocorrelação espacial por meio do Índice de Moran Global (I), o qual mensura o grau de associação espacial, cujos resultados podem variar entre -1 a +1, os valores negativos apontam a existência de correlação inversa e os positivos de correlação direta (MEDRONHO; WERNECK, 2009). Foi criada uma matriz espacial do tipo “queen” por contiguidade (Wij), nessa modalidade, as unidades espaciais que possuem fronteiras em comum são consideradas vizinhas e adotou-se a contiguidade de primeira ordem.

O Índice de Moran bivariado foi utilizado para averiguar a correlação espacial entre as variáveis dependentes (TM, TBM e RR) e as variáveis dos determinantes sociais da saúde, (ANSELIN, 2005). Essa análise permitiu comparar quais variáveis dos DSS apresentariam correlação com as medidas de mortalidade (TM, TBM e RR)

Para investigar a relação das áreas de risco dos DSS e das áreas de risco de mortalidade por TB, adotou-se a Análise de Componentes Principais Categóricas (ACP), para que se pudesse alcançar um modelo mais completo, com maior informação possível, trazida do conjunto original de variáveis definidas para a pesquisa (MAROCO, 2014).

Uma vez que os DSS são um conceito subjetivo/abstrato, e, portanto, não simples mensuração, o uso da ACP é justificado até mais que o uso de variáveis originais, pois esta

técnica constrói componentes ou dimensões, que são composições a partir das variáveis originais, ao reduzir a complexidade dos dados disponíveis, trazendo a informação mais relevante (MAROCO, 2014; MEULMAN, 1992; SPENCER, 2014). Quando se tem valor igual ou superior a 80% do total das variâncias da população, para um p (variáveis) grande, pode-se atribuir uma ou mais componentes, e na construção destes índices ou componentes é desejável que se tenha a maior variância possível (FERREIRA, 1996). Foi utilizada a função *optimal scaling* para a análise de dados qualitativos, já que se utilizaram as variáveis categóricas, binarizadas, classificadas de acordo com aglomerados de risco (sim e não). Foi selecionada rotação ortogonal *Varimax*, que maximiza a variação entre os pesos de cada componente principal. Foram retidas as dimensões ou componentes com base no critério de autovalores (*eigenvalues*) superiores a 1 e avaliadas pelo Alpha de Cronbach, que é uma medida da fiabilidade de cada componente ou dimensão, que é tanto melhor quanto maior for esta estatística (MAROCO, 2014; MEULMAN, 1992).

As variáveis com maior “peso” ou principais de cada componente foram selecionadas para a construção de um mapa de sobreposição de aglomerados de risco das variáveis dos DSS, que por meio da soma das áreas resultou num *Score* de sobreposição de aglomerados de risco.

Na sequência, aplicou-se a regressão logística binária, adotando como variável dependente as UDH que fazem parte do aglomerado de risco (sim ou não) tendo como medida de associação o *Odds Ratio*, a um nível de confiança de 95%. O método de ajustamento foi o de Máxima Verossimilhança (*Maximum likelihood*), que estima os coeficientes de regressão maximizando a probabilidade de encontrar as realizações da variável dependente ($y_1, y_2, \dots, y_n$) amostradas e método *stepwise* para entrada das dimensões. Foram também obtidos os coeficientes de *Nagelkerke R²*, que reflete a porcentagem das variações ocorridas no Log da razão de chances; também se utilizou o teste de *Hosmer and Lemeshow* para estimar a qualidade de ajuste do modelo.

Adicionalmente, aplicou-se *Receiver Operating Characteristic* (curva ROC); a interpretação deste teste baseia-se no valor da área sob a curva ROC, que varia entre zero e um; quanto mais próximo de um o valor encontrado maior é a capacidade do modelo para discriminar os indivíduos, sendo a classificação a seguinte: 0,5, não há poder discriminatório; 0,5-0,7 discriminação fraca; 0,7-0,8 discriminação aceitável, 0,8-0,9, discriminação boa; >0,9 discriminação excelente. Desta forma, um modelo para apresentar boas capacidades preditivas deve ser superior a 80% (HOSMER; LEMESHOW, 2000; MAROCO, 2014). Fixou-se o erro

tipo I em 5% como estatisticamente significativo ($p < 0,05$). As análises foram realizadas por meio do *Software* SPSS versão 20.0. Os mapas temáticos foram elaborados por meio do *software* ArcGis® versão 10.2.

5.5.2 Fase 2: Análise de sobrevida: estudo de base individual, do tipo coorte retrospectiva

De forma sequencial, para responder ao objetivo de identificar a ocorrência de mortes precoces em pacientes com TB e coinfeção TB/HIV e fatores individuais relacionados, inicialmente foi realizada análise descritiva para obtenção das frequências absolutas e percentuais das variáveis categóricas clínicas e operacionais (Quadro 4). Para as variáveis contínuas (tempo em dias e idade) foram obtidos os valores mínimo, máximo, média, mediana e desvio-padrão.

A sobrevida no presente estudo foi considerada como sendo o tempo desde o diagnóstico da TB até o óbito por TB e TB/HIV. O evento de interesse ou falha foi considerado o óbito precoce (aquele que ocorreu até 2 meses após o início do tratamento) conforme descrito na literatura (WAITT *et al.*, 2011; WHO, 1994; LEE *et al.*, 2017).

O método de Kaplan-Meier foi utilizado para estimar a probabilidade de sobrevida, com definição da curva de sobrevivência de Kaplan-Meier como a probabilidade de sobreviver em um determinado período de tempo em intervalos de tempo estabelecidos (ALTMAN, 1992). A probabilidade de sobrevivência em qualquer momento específico é calculada pela fórmula dada abaixo (GOEL *et al.*, 2010):

$$St = \frac{\text{número de pacientes vivos no início do período estudado} - \text{número de pacientes mortos}}{\text{Número de pacientes vivos no início do período estudado}}$$

Esta técnica permite a comparação de grupos estatisticamente, testando a hipótese nula, ou seja, não há diferença quanto à sobrevivência entre duas intervenções, ou características (EFRON, 1988; GOEL *et al.*, 2010). O teste log-rank é utilizado para comparar curvas de sobrevida entre grupos (FERREIRA; PATINO, 2016). A hipótese nula é testada estatisticamente, que calcula o número esperado de eventos em cada grupo, ou seja, E1 e E2, enquanto O1 e O2 são o número total de eventos observados em cada grupo, respectivamente.

$$\text{Log-rank} = \frac{(O_1 - E_1)^2}{E_1} + \frac{(O_2 - E_2)^2}{E_2}$$

$$E_1 \quad E_2$$

O número total de eventos esperados em um grupo (E_2) é a soma do número de eventos esperados, no momento de cada evento em qualquer um dos grupos, reunindo os dois grupos. No momento do evento em qualquer grupo, o número esperado de eventos é o produto do risco de evento naquele momento com o número total de indivíduos vivos no início do tempo do evento naquele mesmo grupo.

Para analisar os fatores individuais associados às mortes precoces por TB e TB/HIV, foi realizada análise bivariada para identificar os fatores com $p < 0,10$ ou que foram consideradas clinicamente relevantes. Em seguida, estas variáveis foram analisadas em conjunto através do modelo de Cox, e pode-se obter estimativas dos coeficientes de regressão (hazard ratios) ou razão de riscos (GLANTZ *et al.*, 2011).

O modelo de Cox conhecido também como modelo de riscos proporcionais de Cox, ou regressão de Cox (COX, 1972; COX; OAKES, 1984) apresenta resultados semelhantes ao de modelos paramétricos como a regressão linear múltipla, fornecendo as estimativas das razões de risco dos fatores estudados, podendo-se avaliar o impacto que alguns fatores de risco têm no tempo até a ocorrência do evento estudado (BUSTAMANTE-TEIXEIRA; FAERSTEIN; LATORRE, 2002). A função das razões de risco é dada por:

$$HR(i) = HR_i = \exp(\beta_1 X_{i1} + \beta_2 X_{i2} + \dots + \beta_k X_{ik})$$

As suposições feitas são as de que diferentes indivíduos têm funções de riscos proporcionais entre si, e que a razão entre essas funções de risco não varia no tempo e de que a relação entre $h_i(t)$ e $h_j(t)$ é constante ao longo do tempo. O método de estimação é o da máxima verossimilhança parcial (maximum likelihood) e os parâmetros são calculados pela maximização da função likelihood (L).

O HR é definido como o risco de um indivíduo dividido pelo risco para outro indivíduo, sendo distinguidos pelos valores do conjunto de variáveis preditivas (x_i). Os resultados foram apresentados na forma de razões de risco (HR) com intervalos de confiança de 95% (IC). Fixou-se erro tipo I em 5%, sendo considerado como estatisticamente significativo ($p < 0,05$) em todos os testes. As análises foram realizadas no *software IBM SPSS 24.0*

5.6 Aspectos éticos

Atendendo aos preceitos da Resolução nº466/2012, para realização deste estudo, o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo sob a CAEE nº 53269116.9.0000.53.

6 Resultados

Na Fase 1 do estudo foram identificados 131 óbitos com registro de TB com causa básica na DO no município de Curitiba, entre 2008-2015, dos quais 126 (96,2%) foram georreferenciados e os outros cinco (4,8%) foram excluídos desta fase do estudo, devido a endereços incompletos. Dentre os casos que foram georreferenciados, quatro deles (3,6%) tinham registrado como endereço residencial um abrigo domiciliar para moradores de rua que fica localizado no centro do município.

Quanto ao primeiro objetivo específico, as TM e a TBM estão apresentadas na figura 7; pode-se observar que a TM foi de 1,07/100.000 habitantes; segundo a referida figura, a TM está distribuída mais acentuadamente nas regiões à oeste e sul com cores mais escuras, enquanto que a região central e noroeste apresentam áreas claras com menores valores. Especificamente em relação à TBM, verifica-se o mesmo comportamento, ela se mantém nas mesmas regiões, porém, com maior suavização dos valores.

Figura 7 - Distribuição das taxas de mortalidade por tuberculose. Curitiba, Paraná, Brasil (2008-2015).

Fonte: próprio autor. Valores adicionais: Taxa bruta de mortalidade (TM): média= 1,07; mediana= 0,0 e DP= 2,70; Taxa bayesiana de mortalidade por TB (TBM): média=0,89; mediana= 0,86 e DP=0,19.

Um aglomerado de risco para óbitos por TB foi identificado na região sul do município, com um risco-relativo de 2,66 e com 35 casos contidos na área, uma população exposta de 217.420 e uma taxa de 2,0/100.000 habitantes (p-valor= 0,01). Os RR obtidos na varredura espacial para cada UDH também foram apresentados na mesma Figura (FIGURA 8).

Figura 8 - Aglomerado de risco espacial de mortes por tuberculose e risco relativo espacial atribuídos às unidades de desenvolvimento humano-UDH. Curitiba, Paraná, Brasil (2008-2015)

Fonte: próprio autor

Para responder o objetivo específico de investigar a dependência espacial ou autocorrelação espacial foi utilizado I de Moran, sendo que para TM não foi estatisticamente significativa ($p=0,051$); todavia foi para TBM ($p<0,01$) e também para o RR ($p= 0,048$).

Para responder ao objetivo específico de investigar a correlação entre TM e TBM foi observado coeficiente de correlação de Spearman = 0,667. Entre a TM e o RR, o valor foi de 0,999. Ao considerar as variáveis TBM e RR o correlação de spearman resultou em 0,664 ($p <0,001$ para todos) estatisticamente significativos.

Os valores das variáveis dos DSS estão distribuídos na tabela 2 e na figura 9.

Tabela 2 - Distribuição dos valores mínimo, máximo, médio, mediano e desvio-padrão das variáveis dos determinantes sociais da saúde analisados. Curitiba, Paraná, Brasil (2008-2015)

Variáveis dos determinantes sociais da saúde	Min.	Max.	Média	Mediana	DP
ESPVIDA	69,47	81,48	76,45	76,98	3,38
FB_SUPER	7,86	118,74	49,63	38,05	33,33
GINI	0,33	0,63	0,42	0,41	0,05
RDPC	439,73	4645,60	1332,56	934,40	986,40
RPOB	87,27	212,87	178,56	180,61	17,38
THEIL	0,18	0,76	0,33	0,31	0,10
T_DENS	1,2	37,02	17,06	16,74	10,74
I_ESCOLAR	0,40	0,94	0,67	0,68	0,15
SOBRE60	75,10	09,09	85,43	86,47	4,71
T_BANAGUA	95,46	100	98,72	99,04	1,05
T_LIXO	99,2	100	99,83	100	0,25
AGUA_ESGOTO	0,0	1,76	0,09	0,0	0,21
PAREDE	0,0	13,46	2,47	1,30	3,47

Fonte: próprio autor

Figura 9 - Distribuição gráfica das variáveis dos determinantes sociais da saúde nas Unidades de desenvolvimento humano-UDH. Curitiba, Paraná, Brasil (2008-2015)

Legenda: ESPVIDA: esperança de vida; FB_SUPER: Frequência bruta ensino superior; GINI: Índice de desigualdade econômica; RDPC: Renda per capita média; RPOB: Renda domiciliar per capita média dos vulneráveis à pobreza; THEIL: Índice de desigualdade; T_DENS: Densidade por dormitório; I_ESCOLAR: Subíndice de escolaridade da população adulta - IDHM Educação.

Os mapas construídos das variáveis dos DSS distribuídas nas Unidades de Desenvolvimento Humano estão expostos na figura 9. Segundo esta figura, nota-se que os valores que correspondem à renda, estudo e densidade por dormitório se encontram situados principalmente nas periferias. Nas distribuições das variáveis ESPVIDA, FB_SUPER, RDPC, e I_ESCOLARI, os menores valores representam menos esperança de vida, menor frequência no ensino superior, menor renda média per capita, menor frequência de escolaridade (ensino médio) e estão localizadas principalmente nas regiões periféricas e ao sul do município, e apenas GINI e THEIL tiveram os valores mais elevados concentrados na região central do município, revelando maior heterogeneidade econômica nesta região.

As variáveis PAREDE, T_BANAGUA, T_LIXO, AGUA_ESGOTO representam que as condições de moradia e saneamento disponíveis apresentam os melhores valores de: paredes do domicílio, coleta lixo, água e esgoto na região central, e piores valores nas regiões

periféricas; desta forma, ao visualizar a distribuição das variáveis dos DSS, nota-se que as piores condições sociais estão localizadas nas periferias e ao sul do município.

Para atender ao objetivo específico de verificar associação dos determinantes sociais da saúde às taxas da mortalidade (TM e TBM) e RR, recorreu-se inicialmente à análise bivariada através do Índice de Moran bivariado, cujos resultados são apresentados na tabela 3.

Tabela 3 – Índice de Moran bivariado da associação dos determinantes sociais da saúde e a mortalidade por TB. Curitiba, Paraná (2008-2018).

Variáveis dos DSS	TM		RR		TBM	
	I'Moran	Sig (p-valor)	I'Moran	Sig (p-valor)	I'Moran	Sig (p-valor)
ESPVIDA	-0,004	0,62	-0,009	0,53	-0,10	0,044
FB_SUPER	-0,003	0,35	-0,03	0,24	-0,12	0,025
GINI	0,006	0,30	-0,002	0,59	-0,13	0,023
RDPC	-0,03	0,32	-0,04	0,20	-0,12	0,023
RPOB	0,12	0,025	0,12	0,031	-0,09	0,052
THEIL	-0,003	0,59	-0,012	0,49	-0,13	0,019
T_DENS	0,02	0,19	0,011	0,26	0,106	0,040
I_ESCOLAR	-0,007	0,54	-0,016	0,48	-0,102	0,040
SOBRE60	0,005	0,33	-0,002	0,58	-0,095	0,062
T_BANAGUA	0,04	0,11	0,04	0,12	-0,019	0,40
T_LIXO	0,04	0,12	0,039	0,12	-0,00	0,55
AGUA_ESGOTO	-0,06	0,054	-0,07	0,045	-0,008	0,50
PAREDE	0,002	0,32	0,004	0,30	0,034	0,21

Fonte: próprio autor

Na análise bivariada com a TM, apenas duas variáveis (RPOB e AGUA_ESCOTO) dos DSS foram estatisticamente significativa ($p < 0,05$) e apresentaram uma correlação positiva, quando as variáveis foram correlacionadas com o RR mantiveram-se as mesmas, ao serem relacionadas com a TBM resultaram em sete variáveis significativas, referentes a esperança de vida, frequência no ensino superior, Índice de desigualdade GINI, THEIL, densidade por dormitório, escolaridade (ensino médio), todas com correlações inversas.

Para responder ao objetivo de identificar aglomerados de risco para as variáveis dos DSS, as treze (13) anteriormente descritas foram submetidas à técnica de varredura espacial (FIGURA 10), sendo que oito delas apresentaram aglomerados de risco. Os valores referentes aos aglomerados de risco estão apresentados na Tabela 4.

Figura 10 - Aglomerado de risco espacial das variáveis dos determinantes sociais da saúde. Curitiba, Paraná, Brasil (2008-2015).

Fonte: Elaborado pela autora

Legenda: ESPVIDA: esperança de vida; FB_SUPER: Frequência bruta ensino superior; GINI: Índice de desigualdade econômica; RDPC: Renda per capita média; RPOB: Renda domiciliar per capita média dos vulneráveis à pobreza; THEIL: Índice de desigualdade; T_DENS: Densidade por dormitório; I_ESCOLAR: Subíndice de escolaridade da população adulta - IDHM Educação.

Tabela 4 - Informações sobre os aglomerados de risco das variáveis dos determinantes sociais da saúde. Curitiba, Paraná, Brasil (2008-2015)

Variáveis dos determinantes sociais da saúde	Nº de UDH	Valor médio dentro/ valor médio fora do aglomerado	Desvio-Padrão	Log likelihood	p-valor
ESPVIDA	27	74.13/ 77.02	3.20	8.382	0.046
FB_SUPER	67	35.63/ 62.85	30.54	12.567	0.001
GINI	68	0.41/ 0.45	0.055	10.975	0.010
RDPC	68	899.82/ 1752.94	892.67	14.281	0.024
RPOB	13	155.02/180.79	15.73	14.326	0.026
THEIL	68	0.29/0.37	0.096	17.621	0.045
T_DENS	24	25.07/ 15.39	10.14	8.562	0.032
I_ESCOLAR	67	0.60/0.73	0.14	13.121	0.002

Fonte: Elaborado pela autora

Legenda: ESPVIDA: esperança de vida; FB_SUPER: Frequência bruta ensino superior; GINI: Índice de desigualdade econômica; RDPC: Renda per capita média; RPOB: Renda domiciliar per capita média dos vulneráveis à pobreza; THEIL: Índice de desigualdade; T_DENS: Densidade por dormitório; I_ESCOLAR: Subíndice de escolaridade da população adulta - IDHM Educação.

Dentre as oito variáveis com aglomerados de risco espacial detectados, sete delas apresentaram valores menores dentro do aglomerado quando comparado à região externa, exceto a variável T_DENS, que apresentou maior valor dentro do que fora.

No caso dos Índices de GINI e THEIL, os menores valores (mais próximos de zero), que representam mais homogeneidade, foram considerados neste estudo como uma pior condição, devido ao fato de que a homogeneidade encontrada se associa com valores de renda, estudo e moradias piores e mais igualmente distribuída. Desta forma, o aglomerado de risco foi considerado quando os valores foram mais baixos internamente (área dentro do círculo da varredura) do que quando comparadas as áreas externas àquele.

Na sequência, com as áreas já identificadas de forma binária, (dentro do aglomerado de risco = 1 e as outras UDH não contidas nos aglomerados = 0), pode-se testar associação entre áreas de mortalidade por TB e áreas de risco das variáveis dos determinantes sociais, sendo aplicado o teste de independência do Qui-quadrado (para variáveis categóricas).

Tabela 5 - Teste de independência do Qui-quadrado entre as áreas dos aglomerados das variáveis dos determinantes sociais da saúde e áreas de risco de mortes por TB, Curitiba, Paraná, Brasil (2008-2015).

Variáveis dos DSS	p-valor
ESPVIDA	0,00
FB_SUPER	0,00
GINI	0,00
RDPC	0,00
RPOB	0,148
THEIL	0,00
T_DENS	0,00
I_ESCOLAR	0,00

Fonte: Elaborado pela autora

Legenda: ESPVIDA: esperança de vida; FB_SUPER: Frequência bruta ensino superior; GINI: Índice de desigualdade econômica; RDPC: Renda per capita média; RPOB: Renda domiciliar per capita média dos vulneráveis à pobreza; THEIL: Índice de desigualdade; T_DENS: Densidade por dormitório; I_ESCOLAR: Subíndice de escolaridade da população adulta - IDHM Educação.

Apenas a variável RPOB não foi estatisticamente significativa ($p = 0,148$), sendo removida da próxima etapa. As variáveis dos DSS que apresentaram relação significativa com as áreas de risco da mortalidade por TB na análise bivariada (teste de qui-quadrado) foram submetidas à Análise de Componentes Principais Categóricas.

Na Análise de Componentes Principais Categóricas e de acordo com a regra do eigenvalue superior a 1, foi possível resumir a informação relacional entre as variáveis em três dimensões ortogonais dos DSS, que explicam 97,38% da variância total das variáveis originais. Na tabela 6 reproduzem-se os “pesos” das variáveis em cada componente, a percentagem da variância explicada e a consistência interna.

Tabela 6 – Dimensões dos determinantes sociais da saúde extraídas por meio da Análise de Componentes Principais Categórica. Curitiba, Paraná, Brasil (2008-2015).

Dimensão		1	2	3
Variáveis		Pesos		
ESPVIDA	Esperança de vida	0,794	0,092	0,570
FB_SUPER	Frequência bruta ensino superior	0,856	-0,375	-0,240
GINI	Índice de desigualdade econômica	0,526	0,816	-0,241
RDPC	Renda per capita média	0,873	0-,378	-0,276
THEIL	Índice de desigualdade	0,526	0,816	-0,241
T_DENS	Densidade por dormitório	0,760	0,076	0,620
I_ESCOLAR	Subíndice de escolaridade da população adulta	0,869	-0,388	-0,257
% Variância		57,32	25,41	14,66
Eigenvalue		4,01	1,77	1,02
Alpha de Cronbach		0,876	0,511	0,03

Fonte: Elaborado pela autora. Método de extração: Análise de componentes principais categóricas; Método de rotação: Varimax.

Pode-se observar que as variáveis mais representativas da Dimensão 1 (D1) foram relativas à renda (RDPC) e educação (I_ESCOLAR), sendo considerada como componente de melhor condição social, enquanto que a Dimensão 2 (D2) apresentou os índices de desigualdade social (GINI e THEIL) como variáveis mais representativas, sendo classificada como componente econômico e renda. A terceira Dimensão (D3) foi menos representativa, tanto em termos de variância como de fiabilidade do Alpha de Cronbach, e apresentou a variável densidade por dormitório como mais importante, conceituada como tal.

As estatísticas decorrentes da associação dos determinantes sociais às áreas de risco estão apresentadas na tabela 7; estas estatísticas foram obtidas por meio da regressão logística e segundo os resultados, apenas a D1 foi estatisticamente significativa e inversamente relacionada. O modelo apresentou discriminação excelente de acordo com o valor da área sob a curva ROC= 0,937; IC 95%=0,897-0,976.

Tabela 7- Associação dos determinantes sociais às áreas de risco de mortes por TB, Curitiba, Paraná, Brasil (2008-2015).

	Coefficiente	<i>Odds Ratio</i>	(IC 95%)	p	teste <i>de Hosmer and Lemeshow</i>	<i>Nagelkerke R²</i>
C1	-2,3	0,093	0,34-0,25	0,00	0,603	0,536
C2	-0,47	0,62	0,36-1,04	0,07		
C3	-0,31	0,73	0,43-1,22	0,23		

Fonte: Elaborado pela autora

Ao considerar apenas as variáveis mais representativas de cada uma das três Dimensões (RDPC, GINI e T_DENS) e sobrepor seus aglomerados de risco espacial, pode-se observar um mapa de sobreposição destas áreas (Figura 11) que, ao serem somadas, geraram um novo *Score*. É possível observar que a sobreposição dos aglomerados de risco espacial das três variáveis (RDPC, GINI e T_DENS) mais representativas das Dimensões justapõe-se na mesma região (ao sul) do município, acarretando em um ajuntamento, que somadas suas áreas de risco, resultam num *Score* igual a dois (minimamente) ou três (no máximo).

Figura 11 - Sobreposição dos aglomerados de risco espacial das variáveis dos Determinantes sociais da saúde mais representativas e da mortalidade por TB. Curitiba, Paraná, Brasil (2008-2015).

Fonte: Elaborado pela autora

O *score* obtido com a sobreposição foi submetido à regressão logística, com as áreas de risco espacial das mortes por TB, como variável dependente; os resultados destas estatísticas estão apresentados na Tabela 8. Pode-se observar que há aumento das chances (OR=5,98) de mortalidade por TB quando relacionadas com as áreas de risco dos DSS.

Tabela 8 - Regressão logística *Score* da sobreposição dos aglomerados de risco das variáveis dos Determinantes Sociais da Saúde e as áreas de risco de mortes por TB, Curitiba, Paraná, Brasil (2008-2015)

	Coeficiente	<i>Odds Ratio</i>	(IC 95%)	p	Curva ROC	(IC 95%) ROC	teste de Hosmer and Lemeshow	Nagelkerke R ²
<i>Score</i>	1,7	5,98	2,41-14,49	0,00	0,865	0,796-0,934	0,454	0,409

Fonte: Elaborado pela autora

Na segunda fase, foram identificados 131 casos de óbitos por TB e 74 casos de óbitos com a causa básica TB/HIV, totalizando 205 casos; no relacionamento probabilístico (*linkage*) entre os bancos SIM e SINAN, 179 (87,3%) casos entraram para as análises; todavia, 30 casos não possuíam datas adequadas para realização da análise de sobrevivência, portanto, excluídos das análises. Na figura 12 são trazidos os casos arrolados para o estudo e exclusões.

Figura 12 - Fluxograma da inclusão dos casos de óbitos por TB e TB/HIV e as análises adotadas. Curitiba, Paraná, Brasil (2008-2015).

Fonte: Elaborado pela autora

Dentre os 179 óbitos analisados, 105 (58,6%) tinham diagnóstico de TB (CID 15.0-19) e 74 (41,4%) a coinfeção TB/HIV (CID 20.0). Os resultados descritivos estão apresentados na tabela 9, em que pode-se observar que a maioria dos casos ocorreu em pessoas do sexo masculino 138 (77,1%), da raça/cor branca predominante 120 (67%) e a média de idade foi de 47 anos (mínimo: 20, máximo: 94, mediana: 44, DP: 14).

A forma clínica mais frequente foi a TB pulmonar n=132 (73,7%), 139 (77,7%) eram de casos novos e 144 (80,4%) com confirmação diagnosticada por radiografia.

Tabela 9 - Distribuição das características clínica e operacionais dos casos de óbitos. Curitiba, Paraná, Brasil (2008-2015).

Variáveis (n=179)	Categorias	n	(%)
Coinfeção	Sim TB/HIV	74	41,3
	Não (TB)	105	58,7
Sexo	Feminino	41	22,9
	Masculino	138	77,1
Raça/Cor	Branco/amarelo	120	67,0
	Afrodescendente	45	25,1
	Ignorado	14	7,9
Escolaridade	0-7 anos de estudo	104	58,1
	8 anos e mais de estudo	50	27,9
	Ignorado	25	14,0
Estado civil	Casado/ união estável	50	27,9
	Solteiro/ viúvo / separado	113	63,1
	Ignorado	16	9,0
Tipo de entrada	Caso novo	139	77,7
	Reingresso/ retratamento	29	16,2
	Ignorado	11	6,1
Institucionalizado	Não	141	78,8
	Sim	17	9,5
	Ignorado	21	11,7
Raio-X confirmação diagnóstica	Normal	35	19,6
	Sim/suspeito	144	80,4
Forma Clínica	Pulmonar	132	73,7
	Extrapulmonar	47	26,3
Uso de Álcool	Não	108	60,3
	Sim	63	35,2
	Ignorado	8	5,0
Agravado DM	Não	167	93,3
	Sim	3	1,7
	Ignorado	9	5,0
Baciloscopia	Negativa	46	25,7
	Positiva	96	53,6
	Ignorado	37	20,7
Cultura de escarro	Negativa	23	12,8
	Positiva	25	14,0
	Ignorado	131	73,2
Rifampicina	Não	14	7,8
	Sim	149	83,2
	Ignorado	16	8,9

- continua -

- conclusão -

Variáveis (n=179)	Categorias	n	(%)
Isoniazida	Não	14	7,8
	Sim	149	83,2
	Ignorado	16	8,9
Pirazinamida	Não	14	7,8
	Sim	149	83,2
	Ignorado	16	8,9
Etambutol	Não	51	28,4
	Sim	112	62,6
	Ignorado	16	9,0
Estreptomicina	Não	159	88,8
	Sim	4	2,2
	Ignorado	16	9,0
Etionamida	Não	161	89,9
	Sim	1	0,6
	Ignorado	17	9,5
Outras drogas	Não	148	82,7
	Sim	9	5,0
	Ignorado	22	12,3
Tratamento Supervisionado	Não	28	15,6
	Sim	133	74,3
	Ignorado	18	10,1

Fonte: Elaborado pela autora

Os resultados decorrentes da análise de sobrevida são apresentados na tabela 8; a mediana dos dias sobrevividos do diagnóstico até o óbito entre os indivíduos que morreram por causa básica de TB e TB/HIV foi de 22 dias, sendo que 88 (59,1%) dos pacientes morreram até 30 dias após o diagnóstico e 107 (72,5%) após 60 dias (mínimo: 1, máximo: 349, D.P: 68,8 e média: 50 dias).

Tabela 10 - Análise de sobrevida: Kaplan-Meier e Cox bivariado entre pacientes que morreram por TB e TB/HIV e os determinantes individuais, Curitiba, Paraná, Brasil (2008-2015)

Variáveis	Categorias	n	Kaplan-Meier			p-valor **	Bivariada		
			Media	DP	IC95%		HR	IC95%	p-valor
Causa básica	TB*	86	19	4,6	9,9-28,1	0,11	0,1	0,4-1,1	0,12
	TB/HIV	63	28	10,7	6,8-49,1				
Sexo	Feminino*	33	16	6,6	2,8-29,1	0,34			
	Masculino	116	23	4,1	15,1-30,9				
Cor	Branco ou	98	20	4,5	11,2-28,8	0,28			

amarelo

Afrodescen-
dente

41

33

8,9

15,4-50,5

- continua -

- conclusão -

Variáveis	Categorias	n	Kaplan-Meier			p-valor **	Bivariado		
			Media	DP	IC95%		HR	IC95%	p-valor
Escolaridade	8 ou mais anos de escolaridade*	42	23	6,4	10,2-35,7	0,67			
	0-7 anos de escolaridade	86	17	4,6	7,9-26,1				
Estado civil	Casado / União estável*	45	26	6,7	12,8-39,1	0,45			
	Solteiro / Viúvo/ Separado ou divorciado	88	16	3,7	8,6-23,3				
	Caso novo*	117	19	3,8	11,4-26,5				
Tipo de entrada	Re-admissão ou retratamento	26	46	20,3	6,1-85,9	0,08	0,6	0,3-1,1	0,97
Institucionalizado	Não*	119	22	4,6	12,8-31,1	0,35			
	Sim	16	23	9,9	3,5-42,4				
Raio-X para confirmação diagnóstica	Normal*	11	22	6,1	10,1-33,8	0,95			
	Sim/suspeito	113	23	4,6	13,8-32,1				
Forma Clínica	Pulmonar*	103	21	7,8	6,5-37,4	0,68			
	Extrapulmonar	43	22	4,4	12,3-29,6				
Uso de álcool	Não*	93	23	6,5	10,1-35,8	0,03	1,5	1,1-2,2	0,04
	Sim	50	20	7,1	6,1-33,8				
DM	Não*	139	23	3,6	15,7-30,2	0,83			
	Sim	3	7	1,6	3,7-10,2				
Baciloscopia	Negativa*	12	58	-	-	0,94			
	Positiva	24	-	-	-				
Cultura de escarro	Negativa*	41	46	-	-	0,69			
	Positiva	79	35	20,1	0-74,4				
Rifampicina	Não*	5	17	10,9	0-38,4	0,78			
	Sim	132	23	4,5	14,1-31,8				
Isoniazida	Não*	5	17	10,9	0-38,5	0,78			
	Sim	132	23	4,5	14,2-31,8				
Pirazinamida	Não*	6	7	7,8	0-22,6	0,30			
	Sim	131	23	4,6	14,0-31,9				
Etambutol	Não*	36	25	6,8	11,8-38,2	0,76			
	Sim	101	22	5,4	11,3-32,7				
Estreptomicina	Não*	134	22	4,6	12,9-31,1	0,21			
	Sim	3	-	-	-				
Uso de outras medicações	Não*	123	23	3,9	12,2-30,8	0,09	0,4	0,1-1,2	0,06
	Sim	8	-	-	-				
Tratamento supervisionado-DOTS	Não *	18	24	12,7	0-48,9	0,48			
	Sim	117	22	4,6	12,9-31,1				

Fonte: Elaborado pela autora

Tabela 11 - Regressão de Cox multivariada dos determinantes associados às mortes por tuberculose em Curitiba, Paraná, Brasil (2008-2015)

Variável	Categorias	HR	IC95%	p-valor
Uso Álcool	Sim	2,06	1,2-3,1	0,002
Tipo de entrada	Readmissão ou tratamento	0,55	0,31-1,03	0,051
Uso de outras medicações	sim	0,44	0,13-1,4	0,165

Fonte: Elaborado pela autora

Na tabela 8 pode-se observar que o tempo de sobrevivência do grupo na variável coinfeção TB/HIV foi maior do que do grupo com apenas TB, porém sem significância no teste de *log-rank*, assim como na análise bivariada não houve significância ($p>0,1$). As variáveis: “Tipo de entrada”, “uso de álcool”, e “uso de outros medicamentos” apresentaram $p<1,0$ e foram inseridas na regressão de Cox. Apenas a variável “uso de álcool” permaneceu no modelo (tabela 9). Na figura 13 é possível observar a curva de sobrevivência de Kaplan-Meier para a variável uso de álcool.

Figura 13 - As Curvas obtidas pela análise de Kaplan-Meier para sobrevida em relação ao uso de álcool em pacientes que morreram por TB e de TB-HIV. Curitiba, Paraná, Brasil (2008-2015).

7 Discussão

Propôs-se com a tese investigar os DSS associados as áreas de risco para as mortes por TB (fase 1), a ocorrência de mortes precoces em pacientes com TB e coinfeção TB/HIV e fatores individuais relacionados (fase 2). Em relação aos resultados decorrentes da primeira fase, constatou-se a existência de um aglomerado de risco para mortes por TB e dependência espacial, e que os determinantes sociais estavam associados às áreas de risco de mortes por TB; pode-se verificar ocorrência de mortes precoces tanto entre pacientes com TB, como também TB-HIV, verificando que o tempo de sobrevivência do grupo com TB/HIV foi maior que do grupo com apenas TB, porém não houve significância do teste de log-rank; o uso de álcool esteve associado às mortes precoces.

Ao se analisar diferentes medidas da mortalidade por TB (TM, TBM e RR) observou-se forte correlação ($>0,7$) entre a TM e RR e média correlação entre a TM e TBM; ao considerar que a taxa Bayesiana faz um alisamento em direção a média global, faz sentido que esta medida apresente correlação mais fraca com a taxa bruta, enquanto que o RR proveniente da varredura espacial está mais concatenado aos valores brutos. Na análise bivariada por meio do I Moran as variáveis referentes a pobreza e saneamento inadequado estiveram positivamente associadas as duas medidas de mortalidade (TM e RR), ou seja, quanto maior estes valores, menor a taxa de mortalidade por TB. Enquanto que outras sete variáveis referentes a maior esperança de vida, mais frequência no ensino superior, maior índice de desigualdade GINI, THEIL, e mais escolaridade (ensino médio), estiveram inversamente correlacionadas com a TBM.

Esta comparação faz perceber que a varredura espacial ao atribuir RR as UDH, é fidedigna a taxa bruta da mortalidade, ao identificar o aglomerado de risco espacial e detectar a região crítica da mortalidade por TB, justificando o uso como categoria de área de risco ou sem risco da mortalidade por TB para análise da relação entre os DSS.

De acordo com as Dimensões extraídas por meio da ACP percebe-se a importância da renda e educação (Dimensão 1) na relação com áreas de mortalidade para TB, sendo que estes fatores reduzem as chances (OR:0,093; IC: 0,34-0,25) da mortalidade por TB; da mesma forma a sobreposição dos aglomerados de risco das variáveis mais representativas mostraram que as regiões com piores renda, índice de desigualdade econômica e maior densidade por dormitório aumentam as chances (OR:5,98; IC: 2,41-14,49) da mortalidade por TB.

A TB tem sido associada a piores condições sociais há muito tempo, sendo demonstrada na literatura (WINGFIELD *et al.*, 2016; HARLING; CASTRO, 2014; YAMAMURA *et al.*, 2017; LO'NNROTH *et al.*, 2009, ZURCHER *et al.*, 2016). Melhores condições sociais, de moradia, trabalho, alimentação e saúde estão intimamente ligadas com rendas mais elevadas ou maior poder aquisitivo; por sua vez, rendas mais altas estão relacionadas com maiores níveis de educação (WINGFIELD *et al.*, 2016; PELISSARI; DIAZ-QUIJANO, 2017; LO'NNROTH *et al.*, 2009).

Baixos níveis de educação têm sido frequentemente relacionados com a TB, um estudo (CECCON *et al.*, 2017) concluiu que a mortalidade por TB nas capitais brasileiras esteve mais associada a maior desigualdade de renda, maior taxa de migração, maior proporção de pobres de cor da pele ou raça negra e maiores coeficientes de coinfeção HIV/tuberculose.

Mesmo com a existência de muitos estudos que associaram as condições sociais à TB (PELISSARI; DIAZ-QUIJANO, 2017; CECCON *et al.*, 2017; ZURCHER *et al.*, 2016) poucos estudos se propuseram a construir construtos dos Determinantes Sociais para verificar a relação com as mortes por TB e ainda criar um mapa customizado para o evento (YAMAMURA *et al.*, 2017; BERRA *et al.*, 2017).

Alguns estudos (COUCEIRO; SANTANA; NUNES, 2011) construíram mapa de risco da incidência da TB e puderam confirmar relação com fatores de risco, como HIV/AIDS, habitações superlotadas, domicílios com condições precárias, desemprego, população carcerária e populações imigrantes. Outro estudo (YAMAMURA *et al.*, 2017) construiu indicadores relacionados à mortalidade por TB e constatou que a equidade em termos de renda, escolaridade e ocupação urbana está inversamente associada à mortalidade por TB, ou seja, a equidade, quanto mais presente, reduz a mortalidade por TB.

Foi identificado um aglomerado de risco com renda mais baixa (IPCP) na Região Central do município, ao mesmo tempo apresentando um Índice de GINI mais elevado (mais heterogêneo em termos de distribuição de renda). Este achado pode ser justificado por um fenômeno que tem crescido no Brasil e no mundo, nomeadamente a população em situação de rua (ALBUQUERQUE, 2017; KATZ, 2017). Na cidade de São Paulo foram identificados *hotspots* de pessoas vivendo nas ruas centrais e em áreas com grande circulação de pessoas, vasto comércio e disponibilidade de serviços sócio assistenciais (ALBUQUERQUE, 2017).

Acresce-se que, nesta pesquisa, alguns casos de óbitos por TB foram incluídos nas análises tendo como endereço de residência um Abrigo Social de Pernoite no cenário de estudo. Pessoas sem moradia ou moradores de rua fazem parte de um grupo de maior

vulnerabilidade em saúde, que geralmente estão associados com outros problemas sociais e de saúde, como consumo de álcool e drogas, violência e outras comorbidades, vivendo por vezes em habitações improvisadas e em condições insalubres (KATZ, 2017); são, portanto, mais propensos a adoecer por TB e considerados prioridade para o controle da doença (HEUVELINGS *et al.*, 2017).

Há ainda uma outra justificativa que propõe justificar a grande heterogeneidade na distribuição de renda encontrada na região central: a presença de moradias de estudantes de administração própria, que visam atender a alunos da Universidade Federal do Paraná e se localizam nesta região; estes alunos são, por vezes, oriundos de outras cidades do interior e não possuem qualificações profissionais, sendo custeados pelas famílias ou possuindo trabalhos sem exigência de qualificação para obtenção de renda-extra (UFPR, 2018)

Muitos países em desenvolvimento apresentam situação semelhante em termos de distribuição de renda, com heterogeneidade econômica demonstrada pelos índices GINI e THEIL (ATKINSON *et al.*, 2005). Cabe mencionar que o Índice de GINI varia de 0 a 1, sendo que 1 representa completa desigualdade, em que uma única pessoa concentraria toda a renda disponível e o inverso, mais próximo de zero, representa a distribuição igualitária de toda renda disponível em um determinado local. Desta forma, seria esperado que maior homogeneidade na distribuição de renda estaria associada a melhores condições de vida, enquanto que é suposto que heterogeneidades representem desigualdades e, portanto, uma combinação de situações pobres e ricas na mesma área. Neste estudo, na região central do município foram identificados altos valores de GINI (mais próximo de um, portanto mais desigual) e elevadas rendas per capita (RDPC), e ao mesmo tempo um aglomerado com menores valores de renda entre os mais pobres (RPOB).

Em contraposição a este achado na região central, na região sul do município, onde foi encontrado o aglomerado de risco para óbitos por TB, houve um Índice de GINI homogêneo (valores mais baixos e próximos de zero) o que indica distribuição de renda mais igualitária, porém, com valores mais baixos. O Índice de THEIL é mensurado de maneira diferente do GINI, em que T=0 significa uma distribuição perfeitamente igualitária e indo ao infinito conforme aumenta a concentração da variabilidade média da renda ao longo do tempo; esta variável neste estudo também apresentou aglomerado de risco na região sul.

Por esta razão, neste estudo, optou-se por adotar que os menores valores de Índices de GINI e THEIL compuseram aglomerado de risco e não de proteção, como seria suposto se igualdade representasse uma distribuição de renda mais igualitária e justa; estas interações

identificadas representam bem o complexo arranjo urbano e a interação com a TB que é justamente de ordem social e econômica para além da biológica (WINGFIELD *et al.*, 2016).

Um estudo realizado no Brasil (PELLISSARI; DIAZ-QUIJANO, 2017) encontrou que as variáveis contextuais Índice de GINI, Taxa de incidência da AIDS, taxa de desemprego e proporção de presidiários apresentam associações com a taxa de incidência de tuberculose; porém, por meio de um modelo de regressão multinível, identificou que as variáveis Índice de GINI e renda tiveram o coeficiente de correlação reduzidos a partir da inserção da variável superlotação domiciliar (mais de duas pessoas por dormitório), que permaneceu no modelo (IRR, 1,26; 95% IC, 1,22–1,31) e concluiu que a desigualdade de renda e a pobreza expressas pela superlotação domiciliar foram os determinantes da incidência da tuberculose, e acrescenta que políticas de moradias adequadas poderiam ser uma solução para minimizar a incidência da TB.

É correto afirmar que a TB contribui para o agravamento da condição econômica do indivíduo e da sociedade, sendo associada aos denominados “gastos catastróficos”, que podem comprometer 20% do orçamento familiar, além dos custos nacionais incorridos especialmente em países de baixa e média renda (WINGFIELD *et al.*, 2016). Siroka *et al.* (2016) encontraram maior risco de TB relacionado à pobreza domiciliar (Mongólia, Mianmar, Tanzânia e Vietnã).

Como uma das formas de melhoria desta situação, as ferramentas de proteção social aplicadas por meio de programas sociais podem ser adotadas, tendo em vista que buscam trazer alívio da extrema pobreza, o que afeta os determinantes da TB (WINGFIELD *et al.*, 2016). Carter *et al.* (2018), ao avaliar o impacto da proteção social e redução da pobreza sobre a incidência global da TB, encontraram que o fim da pobreza extrema resultará em uma redução na incidência global de tuberculose de 33,4% (95% IC=15,5–44,5) até 2035 e que a ampliação da cobertura de proteção social resultaria em uma redução na incidência de 76,1% (45,2-89,9) até 2035, e ambas as vias juntas poderão resultar em uma redução na incidência de 84,3% (54,7-94,9). Em primazia, atender o primeiro objetivo do desenvolvimento sustentável produz um efeito importante na carga da TB.

Atualmente, o Brasil perpassa por um período de grandes transformações políticas e econômicas que invariavelmente resvalam em todos os setores, inclusive nas políticas de saúde e sociais. A Emenda Constitucional (EC95) aprovada impõe uma austeridade econômica e tem por intento a redução ou controle da inflação nos próximos 20 anos. A EC95 eliminou a obrigatoriedade de manter gastos federais mínimos com proteção social e saúde, o que anteriormente era regulamentado pela Constituição Nacional de 1988, e ainda estabeleceu

limites nas despesas federais anuais; isso afetou diretamente os programas sociais, como a cobertura do Programa Bolsa Família (PBF) e a cobertura da Estratégia de Saúde da Família (ESF) (VIEIRA; BENIDES, 2016).

Um estudo abordando a temática de programas sociais como o PBF correlacionou que a redução desta cobertura afetará um dos indicadores de saúde mais sensíveis, nomeadamente a mortalidade infantil, principalmente no quintil da população mais pobre, enquanto nenhuma diferença ocorrerá no quintil mais rico da população (RASELLA *et al.*, 2018).

A variável “densidade por dormitório” também apresentou aglomerado de risco na região sul e foi inserida no mapa de sobreposição de aglomerados de risco espacial das variáveis mais representativas dos DSS. A superlotação favorece as condições para manutenção da cadeia de transmissão da doença (por via respiratória), além das condições da moradia refletirem a qualidade de vida. De acordo com autores (PELISSARI; DIAZ-QUIJANO, 2017), a variável superlotação domiciliar foi mais importante do que renda e distribuição da renda quando associada com a incidência da TB. Corroborando com este resultado, Harling e Castro (2014) encontraram que a variável “mais de duas pessoas por dormitório” apresentou um RR de 1,13 (IC95%; 1,37-1,67) em análise de casos notificados de TB no Brasil.

Zurcher *et al.* (2017) encontraram que a mortalidade por TB esteve positivamente associada ao número de pessoas por dormitório, além ainda de estar associada com características do domicílio como porcentagem de cômodos sem luz do sol, e inversamente relacionado com número de janelas, e concluiu que a melhoria das condições de vida da população de Bern entre 1856-1950 pode ter contribuído significativamente para o declínio da epidemia antes mesmo da disponibilização dos antituberculosstáticos após 1950.

Berra *et al.* (2017) por meio de análise (LISA) encontraram associação entre taxa de mortalidade por TB e as características das residências no entorno, o que confirmou piores condições de habitação e pobreza reveladas pela associação positiva com o índice de vulnerabilidade social no município do nordeste brasileiro.

Cardoso (2008) afirma que as habitações precárias apresentam quatro características predominantes: irregularidade, precariedade, vulnerabilidade e carência social. Em Curitiba, dados apontam que existem 576.290 domicílios no município, dentre estes 47.831 (8,3%) apresentam mais de 2 pessoas por dormitório, além de 6.975 domicílios serem constituídos de materiais com madeira reaproveitada, palha, taipa e outros materiais ao invés de alvenaria ou

madeira aparelhada (mais adequadas para construções de moradia) (IBGE, 2010), o que reflete uma pior condição de habitação e menor poder aquisitivo/renda.

De acordo com uma visão crítica sobre o planejamento de Curitiba, houve uma exclusão das camadas sociais mais pobres, que as levou a ocupar áreas periféricas da cidade e seu entorno (IPARDES, 2018; BIALECKI, 2008). Esta afirmação corrobora com os resultados de piores condições de moradia nas regiões periféricas do domicílio

É importante reconhecer que desenvolver um índice-resumo único que catalogue o estado de saúde de um indivíduo ou população pode ser complexo, pois segundo Spassof (1.999) “ao aceitar que a saúde é um fenômeno multidimensional é possível alcançar um grau de desenvolvimento alto em alguma dimensão e baixo em outra simultaneamente” desvelando a complexidade das relações entre os DSS e resultados de saúde

A presente pesquisa não pretende esgotar os DSS associados ao risco da mortalidade por TB, mas propor etapas simples de identificação de áreas de risco e associação com DSS, há que se considerar que existem outros aspectos que não se conseguiu captar na pesquisa; mesmo sendo as UDH unidades espaciais mais homogêneas quanto às características sociais dos territórios, ela tem limites por não conter outras informações relevantes, como coesão social; estudos qualitativos poderiam ser usados em caráter complementar no sentido de maior abrangência dos indicadores.

Em relação aos resultados decorrentes da segunda, não se observaram diferenças entre os grupos de TB e TB-HIV em termos de sexo, idade, condição clínica, esquema de tratamento, aparecendo o uso de álcool como um fator relacionado. Especificamente em relação às mortes precoces, alguns estudos (WAITT *et al.*, 2011; LEE *et al.*, 2017; HARRIER *et al.*, 2001) investigaram este fenômeno também, apresentando resultados muito similares ao da tese, com uma mediana de 21 dias sobrevividos na Coreia (LEE *et al.*, 2017); outro estudo encontrou que 19% dos pacientes morreram em até 7 dias e 41% até o primeiro mês após o início do tratamento da TB (HARRIER *et al.*, 2001). Outro estudo, desenvolvido na África, encontrou uma sobrevida média de 2 meses em 53,5% dos indivíduos que iniciaram o tratamento da TB, sendo que, entre aqueles com sorologia positiva. a mortalidade foi maior do que os pacientes com teste sorológico desconhecido ou negativo (ONYONGO *et al.*, 2017).

A curta sobrevida encontrada (menos de 1 mês) acena para a gravidade da doença no momento do diagnóstico, acenando sua ocorrência em uma fase muito tardia (SCHMALTZ *et al.*, 2012; WAITT *et al.*, 2011;); estes resultados suscitam reflexões acerca das medidas de controle adotadas, como o uso de anti-retroviral, DOTS e a busca ativa, se estão sendo efetivamente empregadas.

A dificuldade de acesso aos serviços quando do início dos sintomas (LEE *et al.*, 2017), especialmente em grupos em situação de vulnerabilidade ou ainda não qualificação dos serviços para identificação dos sinais de tosse como um sintoma da TB, pode ser uma das explicações para este resultado; um estudo verificou que apenas 42,2% das pessoas tiveram o diagnóstico da TB feito no seu primeiro acesso ao serviço de saúde (LOUREIRO, *et al.*, 2014). Tal resultado dispara para reflexões sobre a necessidade de um modelo de atenção que valorize a busca ativa dos pacientes nos territórios e rastreamento de TB entre a população em geral e nas consultas periódicas dos pacientes com HIV, além da busca de infecção latente da Tuberculose (ILTb) (BRASIL 2013).

Outros aspectos podem estar relacionados com a progressão e pior prognóstico destes casos de tuberculose, podendo envolver questões mais individuais ao doente, tais como a decisão de buscar atendimento de saúde por parte do mesmo, o que perpassa pela tomada de decisão mediante conhecimentos prévios e capacidade de julgamento sobre seu próprio estado de saúde. Um estudo encontrou que 68% dos pacientes com TB demorou para procurar atendimento de saúde mesmo reconhecendo sintomas da doença e desconfiando estar doente no Zâmbia (MULENGA *et al.*, 2010). A educação em saúde, enquanto tecnologia do cuidado, se volta a melhorar os conhecimentos e sensibilizar a população quanto ao próprio estado de saúde; um estudo randomizado (BISALLAH *et al.*, 2018) encontrou que o grupo que recebeu orientações quanto a TB apresentou melhores conhecimentos, atitudes e práticas após ação educativa de promoção da saúde relacionada a TB desenvolvida com os pacientes.

O Brasil possui um protocolo para vigilância dos óbitos ocorridos com menção de TB como causa, que tem por objetivo investigar as condições individuais e de acesso aos serviços de saúde dos pacientes, além de analisar e corrigir as informações constantes nos diferentes sistemas de informações utilizados, SIM SINAN e Site TB (BRASIL 2017, protocolo). Esta é uma iniciativa estratégica no que se refere à qualificação dos dados; todavia, conforme evidências do próprio estudo, é importante que se verifique a fase em que esse paciente veio a óbito de forma estratificada, se o caso estava em seguimento pelo serviço e se ocorreu na fase inicial ou tardia do tratamento, pois, a depender da fase da ocorrência, as ações também devem ser moduladas, pois a morte precoce faz pensar se as medidas e protocolos adotados têm impactado na TB.

A diferença de sobrevida entre indivíduos com TB e TB/HIV não apresentou significância estatística, embora a mediana entre o grupo com a coinfeção tenha sido maior, ou seja, estes sobreviveram mais dias do que o grupo com apenas TB; uma questão que pode justificar este resultado é o fato que pessoas vivendo com HIV/Aids recebem

acompanhamento de saúde contínuo de equipe multiprofissional, com consultas, exames e dispensação dos medicamentos periodicamente, o que leva a um contato intermitente com os profissionais de saúde e aumenta as oportunidades de reconhecimento de sinais e sintomas da TB, o que é inclusive recomendado nos protocolos de manejo destes pacientes: a investigação da TB em toda consulta (BRASIL 2013). Outros estudos encontram que a coinfeção com HIV esteve associada a mortes precoces por TB (CECCON *et al.*, 2017; GESESEW *et al.*, 2016; GAIFER *et al.*, 2016; PECEGO *et al.*, 2016).

A maioria das pessoas que morreu de TB e TB/HIV foi do sexo masculino e com menos anos de estudo, o que corrobora com outros resultados (WHO, 2018; BRASIL, 2017; MILLER *et al.*, 2018). A forma clínica pulmonar foi a mais frequente, embora não tenha apresentado associação com a sobrevida neste estudo, além de ser a forma clínica mais comum é epidemiologicamente mais relevante, pois se trata da forma transmissível da doença. Um estudo encontrou que indivíduos com a forma pulmonar apresentaram maior média de sobrevida do que aquelas com a forma extrapulmonar (MILLER *et al.*, 2018).

As evidências do efeito do álcool na literatura tem demonstrado os efeitos deletérios associados a mais de 200 doenças (WHO, 2013); uma metáanálise (IMTIAZ *et al.*, 2017) encontrou que o uso de álcool foi associado a um risco maior RR: 1,35 (IC 95%: 1,09-1,68) de desenvolver a TB quando comparado àqueles que não usam álcool, e ainda o risco de desenvolver a doença aumentou à medida que o consumo de etanol (em gramas por dia) aumentava.

Ainda outros fatores podem estar ligados ao uso do álcool como desnutrição, moradias com aglomerados de pessoas e uso de outras substâncias, (SILVA *et al.*, 2018). A baixa imunidade já foi documentada como uma explicação que atribua o risco aumentado para desenvolvimento e mortes por TB (MOLINA *et al.*, 2010). Um estudo encontrou que pacientes que morreram por TB, ou com importante piora clínica, apresentaram baixos níveis do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), uma citocina presente na resposta inflamatória, que indicaria uma baixa resposta imune (WAITT *et al.*, 2011), portanto, propiciando evolução e piora da doença.

Um estudo realizado no Brasil encontrou que as mortes por TB ocorridas estiveram associadas a outras infecções bacterianas em PVHIV, o que pode ser combatido com terapias complementares, para além da TB (ESCADA *et al.*, 2017). No Brasil, houve aumento da resistência primária à isoniazida de 4,4% para 6,0% e 583 casos de MDRTB (II Inquérito Nacional de Resistência aos Medicamentos Antituberculose), o que leva à necessidade de utilização de outros medicamentos para tratar a TB (RABAH *et al.*, 2017). A MDRTB é um

desafio atual e que necessita do desenvolvimento de outros medicamentos eficazes e seguros para o tratamento da doença.

O uso das drogas de primeira linha, rifampicina (R), isoniazida (H) pirazinamida (Z) e etambutol (E) esteve presente na maioria dos casos, apenas o etambutol apareceu ser utilizado em menor frequência, e pode dever-se ao fato deste medicamento ter sido acrescentado a partir de 2009 (Nota Técnica 2009: BRASIL, 2011; RABAHI *et al.*, 2017) ao esquema inicial (dois primeiros meses) de tratamento, o que justifica a menor frequência desta droga neste estudo, quando comparado com a frequência de uso do RHZ.

O presente estudo, por meio de uma abordagem ecológica, encontrou que as piores rendas, desigualdade econômica e superlotação domiciliar relacionaram-se às áreas de risco para mortalidade por TB, ao passo que através de uma abordagem individual foi verificado que o uso de álcool se relacionou com as mortes precoces por TB e TB/HIV. O uso do álcool está intimamente ligado a problemas como desnutrição, moradias com aglomerados de pessoas e uso de outras substâncias, de forma que as condições de vida, moradia e renda se interligam aos hábitos individualmente adotados, como é o uso de álcool (SILVA *et al.*, 2018).

A pesquisa buscou integrar a investigação de abordagem ecológica com a abordagem individual, com vistas a dar abrangência e completude aos achados; este é o primeiro estudo feito de forma sequencial, havendo evidências importantes dos DSS que afligem os territórios e, também, das variáveis relacionadas aos indivíduos; havia uma pressuposição que fosse o HIV que levava às mortes precoces por TB, conforme evidenciava a literatura; todavia, o alcoolismo é o que esteve associado a este desfecho; segundo o referencial adotado pelo estudo, isso tem relação com os hábitos e comportamentos, mas também é decorrente da pobreza e da desigualdade, que são tidos como determinantes estruturais das iniquidades. Percebe-se, segundo este mesmo referencial, que embora os DSS possam ser compreendidos em duas dimensões (estruturais e intermediários), aqueles mais distais (governança, políticas sociais, mercado de trabalho, educação, cultura, valores sociais, classe, social, gênero, etnia, educação, ocupação, renda) e outros mais proximais (biológicos, comportamentais, fatores psicossociais), estão em constante e intensa interação, sendo difícil separar um do outro; o ponto é que, nas duas fases, os DSS estiveram evidenciados, tanto para áreas de risco de mortes e nas mortes precoces.

É importante frisar que a falácia ecológica é um dos principais vieses de um estudo ecológico, sendo que a complementariedade com um estudo de coorte retrospectiva foi importante para avançar nesta limitação, ao trazer informações analisadas dos óbitos de forma

individual. Outra limitação do estudo refere-se ao uso de dados secundários que, por vezes, não são totalmente preenchidos, gerando falta de informações ou ainda não representar a totalidade dos óbitos ocorridos no período, devido a possível subnotificação.

Pontos-chave do estudo

Qual é o ganho em conhecimento obtido com este estudo?

O estudo realizado permitiu a seleção de um subconjunto potencialmente independente e complementar, mas poderoso, de variáveis representantes dos DSS (renda, GINI e densidade por dormitório) OR: 1,7 5,98 IC95%=2,41-14,49; este mapa, muito simples, permitiu correlacionar as áreas de risco espacial para mortalidade por TB, de forma a corroborar com a importância dos DSS para a mortalidade por TB, além ainda de evidenciar que o uso de álcool foi o determinante individual associado às mortes precoces ocorridas por TB e TB/HIV.

Quais são as implicações para o controle da TB?

Os resultados revelam a necessidade de melhorias múltiplas nas condições de vida da população, enfoque nas regiões mais vulneráveis (áreas de risco) identificadas e políticas específicas para prevenção do uso de álcool, diante da identificação deste fator associado às mortes precoces. Identificar pacientes potenciais para uma evolução para o óbito pode ser uma forma de melhorar este desfecho. Neste mesmo sentido, programas de proteção social e de garantia de emprego seriam mais uma ferramenta no sentido de melhorar a renda do indivíduo e família. As políticas que visem moradias adequadas também têm papel relevante na melhoria das condições de vida da população, o que colabora para que se evite a ocorrência de óbitos por TB.

8 Conclusão

O estudo teve como objetivo investigar aglomerados de risco espacial da mortalidade por TB e associar com os DSS, verificando-se que as variáveis renda média per capita, Índice de GINI e densidade por dormitório estiveram associadas a estas áreas, por meio da utilização de uma Dimensão construída pela ACP, além de um mapa de sobreposição das áreas de risco das variáveis mais representativas identificadas, o que corrobora com a importância dos DSS.

Pode-se observar, também, que houve mortes precoces no município, ou seja, ocorridas nos primeiros dois meses do tratamento, dentre os fatores associados a este desfecho, ficou evidenciado o álcool; embora esta tenha sido uma variável individual, ela tem grande relação com o contexto e cenário de privação onde estes pacientes vivem; havia uma hipótese, de que os pacientes com HIV morreriam mais precocemente, todavia isso não se confirmou com o estudo; pelo contrário, eles vivem mais que o paciente com TB somente. Este é o primeiro estudo realizado de forma sequencial na região Sul do Brasil; esta região, embora seja classificada com uma das mais desenvolvidas do país, convive simultaneamente com quadro de grande desigualdade, o que culmina também nas oscilações e variações do risco de mortalidade. O monitoramento das mortes por TB é um dos compromissos firmados pelas autoridades sanitárias no Brasil e, portanto, o estudo traz importantes contribuições nesta direção. Os resultados do estudo confirmam relação dos determinantes sociais com as mortes por TB; portanto, mudanças sociais impactarão positivamente nos indicadores epidemiológicos; todavia, entende-se que as mudanças sociais não ocorrem de forma imediata, seu investimento é gradual e lento; portanto, se há interesse para eliminação da TB até 2050, investimento na área de habitação, renda, trabalho, proteção social é mais que urgente. As políticas de austeridade e os cortes sociais vão na direção contrária à esta política de eliminação da TB.

Estas mortes devem ser evitadas mediante adoção das ações previstas nos programas de controle da TB, como a intensificação da busca ativa e rastreamento de potenciais casos com tendência à piora e morte precoce. Identificar pacientes potenciais para uma evolução para o óbito pode ser uma forma de evitar este desfecho. A TB é uma doença antiga e ainda presente, que já foi sinônimo de morte, não sendo admissível que continue a sentenciar vidas em nossa atualidade, principalmente se tratando de pacientes já diagnosticados e que poderiam ter recebido a intervenção necessária e disponível para que o óbito fosse evitado.

Referências

ACOSTA, L.M.W.; BASSANESI, S.L. O paradoxo de porto alegre: os determinantes sociais e a incidência da tuberculose. **Revista brasileira de epidemiologia suppl.** v. 2, p.88-100, 2014

AIDSFree. Strengthening High Impact Interventions for an AIDS-free Generation. 2017. Summary Table of HIV/TB Co-infection Treatment Regimens. Arlington, VA: **AIDSFree Project**, 2017.

ALBUQUERQUE, T.S. Geografia da população em situação de rua: mudanças na distribuição espacial na cidade de São Paulo nos anos 2009 – 2014. SESSÃO TEMÁTICA 8: técnicas e métodos para análise urbana e regional. **XVII ENAMPUR**, 2017. Disponível em <http://anpur.org.br/xviienanpur/principal/publicacoes/XVII.ENANPUR_Anais/ST_Sessoes_Tematicas/ST%208/ST%208.5/ST%208.5-05.pdf> acesso em: 15 de nov. 2018.

ALTMAN, D.G. **Analysis of Survival times**. In: Practical statistics for Medical research; pp. 365–93 London, UK: Chapman and Hall; 1992.

ALVAREZ-HERNÁNDEZ, G. *et al.* An analysis of spatial and socio-economic determinants of tuberculosis in Hermosillo, Mexico, 2000- 2006. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, Paris, v. 14, n. 6, p. 708-713, 2010.

ANDRIES, K. *et al.* A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of Mycobacterium tuberculosis. **Science**, v. 307, n. 5707, p. 223-227, 2005.

ANSELIN, L. **Exploring Spatial Data with GeoDa TM: A Workbook**. Centre for Spatially Integrated Social Science. 2005.

ANSELIN, L; SYABRI, I; KHO, Y. GeoDa: An Introduction to Spatial Data Analysis. **Geographical Analysis**, v.38, p. 5–22, 2006.

ARCÊNCIO, R.A. Análise espacial da relação entre indicadores sociais e mortalidade por tuberculose em dois municípios prioritários para o controle da doença. 104p. **Tese** (livre Docente) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

ARCOVERDE, M.A.M. *et al.* How do social-economic differences in urban areas affect tuberculosis mortality in a city in the tri-border region of Brazil, Paraguay and Argentina. **BMC public health**, v. 18, n. 1, p. 795, 2018.

ATKINSON, T. *et al.* Social indicators: EU and the social inclusion. Oxford: OUP, 2005. **Banco Mundial**. Indicadores. Disponível em: <<https://datos.bancomundial.org/indicador/SI.POV.GINI?locations=BR&view=map>>, Acesso em 20 de nov. 2018.

BARBOSA, I.R. *et al.* Análise da distribuição espacial da tuberculose na região Nordeste do Brasil, 2005-2010. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v.22, n.4, 2013.

BARBOSA, I.R; Costa, I.C.C. Estudo epidemiológico da coinfeção tuberculose-HIV no nordeste do Brasil. **Revista de Patologia Tropical**, v. 43, n.1, p. 27-38, 2014.

BARROS, M.B.A. Social inequality in health: revisiting moments and trends in 50 years of publication of RSP. **Revista de Saúde Pública**. v.51, p.0:17, 2017.

BEM, J. *et al.* Tuberculosis comorbidity with communicable and non-communicable diseases: integrating health services and control efforts. **Lancet Infectious Disease**, v.13, p. 436–48, 2013.

BERRA, T.Z. *et al.* Spatial risk of tuberculosis mortality and social vulnerability in Northeast Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 50, n. 5, p. 693-697, 2017.

BERTOLLI FILHO, C. **História social da tuberculose e do tuberculoso: 1900-1950** [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2001. 248p. Disponível em: <http://static.scielo.org/scielobooks/4/pdf/bertolli-9788575412886.pdf>. Acesso em: 19 ago2015.

BERTOLOZZI, M.R. *et al.* O controle da tuberculose: um desafio para a saúde pública. **Revista Medica**. v.93, n.2, p.83-9, 2014.

BEST, N.R.S.; THOMSON, A. A comparison of Bayesian spatial models for disease mapping. **Statistical Methods in Medical Research**. v. 14, n. 1, p. 35-39, 2005.

BIALECKI, K.R. Planos urbanos e o espaço da habitação: a questão habitacional em Curitiba (1940-2007). 179f. **Dissertação** (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Gestão Urbana, Pontifícia Universidade Católica do Paraná-PUC, Curitiba, 2008.

BIGNA, J.J.R. *et al.* Early Mortality during Initial Treatment of Tuberculosis in Patients Co-Infected with HIV at the Yaoundé Central Hospital, Cameroon: An 8-Year Retrospective Cohort Study (2006-2013). **PLoS ONE**, v. 10, n. 7, p. e0132394, 2015.

BISALLAH, C.I. *et al.* Effectiveness of health education intervention in improving knowledge, attitude, and practices regarding Tuberculosis among HIV patients in General Hospital Minna, Nigeria – A randomized control trial. **PLoS ONE**. v. 13, n.2, p. e0192276, 2018.

BRASIL. **Boletim Epidemiológico** - Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde. v.49, n. 53, 2018a.

BRASIL. **Boletim Epidemiológico** - Implantação do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil: primeiros passos rumo ao alcance das metas. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, v. 49, n. 11, mar. 2018b.

BRASIL. **Boletim Epidemiológico** - Indicadores prioritários para o monitoramento do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. v. 48, n. 8, 2017a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Plano nacional pelo fim da tuberculose**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo de vigilância do óbito com menção de tuberculose nas causas de morte** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017c.

BRASIL. **Boletim Epidemiológico** - Perspectivas brasileiras para o fim da tuberculose como problema de saúde pública. Brasília: Ministério da Saúde, v. 47, n. 13, 2016. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/24/2016-009-Tuberculose-001.pdf>>. Acesso em: julho de 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Recomendações para o manejo da coinfeção TB-HIV em serviços de atenção especializada a pessoas vivendo com HIV/AIDS** / Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva – Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Tratamento diretamente observado (TDO) da tuberculose na atenção básica**. Brasília; 2011a. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tratamento_diretamente_observado_tuberculose.pdf. Acesso em: Outubro, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde; 2011b.

BRASIL. Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes. Ministério da Saúde. Brasília, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. **Abordagens espaciais na saúde pública** / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz; SANTOS, S.M; BARCELLOS, C; (org.). Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M.T.; FAERSTEIN, E.; LATORRE, M.T. Técnicas de Análise de sobrevivência. **Cadernos de Saúde Pública**. v.18, n.3, p.579-594, 2002.

CÂMARA, G. *et al.* **Análise espacial de áreas**. In: Druck S, *et al.* Análise espacial de dados geográficos. Planaltina: EMBRAPA, 2004.

CARDOSO, A. L. Assentamentos precários no Brasil: discutindo conceitos. **Cadernos do CEAS**, Salvador: CEAS, n.230, p.51-80, 2008.

CARTER, D.J, *et al.* The impact of social protection and poverty elimination on global tuberculosis incidence: a statistical modelling analysis of Sustainable Development Goal 1. **Lancet Glob Health**, v. 6, p. e514-22, 2018.

CARVALHO, F.J.; PATINO, C. M. *et al.* O que é análise de sobrevivência e quando devo utilizá-la? **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v.42, n.1, p.77-77, 2016.

CARVALHO, M.S.; SOUZA-SANTOS, R. Análise de dados espaciais em saúde pública: métodos, problemas, perspectivas. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 2, p. 361-378, 2005.

CATRIONA, J.W. *et al.* Early Deaths During Tuberculosis Treatment Are Associated With Depressed Innate Responses, Bacterial Infection, and Tuberculosis Progression. **Journal Infectious Disease**. v.204, n.3, p. 358–362, 2011.

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

CECILIO, H.P. M. *et al.* Perfil das internações e óbitos hospitalares por tuberculose. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v.26, n.3, p.250-255, 2013.

COUCEIRO, L.; SANTANA, P.; NUNES, C. Pulmonary tuberculosis and risk factors in Portugal: a spatial analysis. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 15, n. 11, p. 1445–1454, 2011.

COX, D. Regression models and life tables (with discussion). **Journal of the Royal Statistical Society - Series B**, v.34, p. 187–220, 1972.

COX, D.; OAKES, D. **Analysis of Survival Data**. London, UK: Chapman & Hall; 1984.

CSDH. **Final report of the Commission on Social Determinants of Health**. Closing the gap in a generation: Health equity through action on the social determinants of health. Geneva: World Health Organization, 2008.

DAHLGREN, G.; WHITEHEAD, M. Policies and Strategies to Promote Social Equity in Health. Stockholm, Sweden: Institute for Futures Studies, 1991.

DARONCO, A. *et al.* Distribuição espacial de casos de tuberculose em Santa Cruz do Sul, município prioritário do Estado do Rio Grande do Sul, Brasil, 2000 a 2010. **Epidemiologia em Serviços de Saúde**, v. 21, n. 4, 2012.

EFRON, B. Logistic Regression, Survival Analysis, and the Kaplan-Meier Curve. **Journal of the American Statistical Association**, v. 83, n. 402, p. 414-425, 1988.

ERAZO, C. *et al.* Tuberculosis and living conditions in Salvador, Brazil: a spatial analysis. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v.36, n.1, p.24-30, 2014.

ESCADA, R.O.S. *et al.* Mortality in patients with HIV-1 and tuberculosis co-infection in Rio de Janeiro, Brazil - associated factors and causes of death. **BMC Infectious Disease**. v.17, p.373, 2017.

FERRAUDO, A.S. **Técnicas de análise multivariada** – uma introdução. Apostila de Treinamento. Universidade Estadual Paulista (UNESP). 76 p, 2012.

FERREIRA, J.C.; PATINO, C.M. O que é análise de sobrevida e quando devo utilizá-la? **Jornal brasileiro de pneumologia**. v.42, n.1, p.77-77, 2016.

FERREIRA, M.D. *et al.* Predictors of mortality among intensive care unit patients coinfectd with tuberculosis and HIV. **Jornal brasileiro de pneumologia**, v. 44, n. 2, p. 118-124, 2018.

- FIELD, N. *et al.* Timing, rates, and causes of death in a large South African tuberculosis programme. **BMC Infectious Disease**. v.14, p.3858, 2014.
- GAIFER, Z.A. Risk factors for tuberculosis mortality in a tertiary care center in Oman, 2006-2016. **International Journal of Mycobacteriology**, v. 6, n. 4, p. 356-359, 2016.
- GARBOIS, J.A.; SODRE, F.; DALBELLO-ARAUJO, M. Determinantes sociais da saúde: o “social” em questão. **Saúde e sociedade**. v. 23, n. 4, p. 1173-1182, 2014 .
- GEORGE, F. **Sobre determinantes da saúde**. set 2011. Disponível em <<http://bit.ly/2vZqVke>>. Acesso em: 22 maio 2018.
- GESESEW, H. *et al.* Predictors of mortality in a cohort of tuberculosis/HIV co-infected patients in Southwest Ethiopia. **Infectious Diseases of Poverty**, v.5, n.109, 2016.
- GETAHUN, B. *et al.* Mortality and associated risk factors in a cohort of tuberculosis patients treated under DOTS programme in Addis Ababa, Ethiopia. **BMC Infectious Disease**. v. 11, n.16, p.127 2011.
- GLANTZ, S.A. How to analyse survival data. In: Glantz SA. **Primer in Biostatistics**. 7th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2011. p. 229-44.
- GOEL, M.K.; KHANNA, P.; KISHORE, J. Understanding survival analysis: Kaplan-Meier estimate. **International journal of Ayurveda research**. v.1, n.4, p. 274-8, 2010.
- GRANT, M.J., BOOTH, A. A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. **Health Information & Libraries Journal**, v. 26, n. 2, p. 91–108, jun. 2009.
- HAIR JR, J.F. *et al.* **Análise Multivariada de dados**. 6ed. Porto Alegre: Bookman, 2009, 688p.
- HARLING, G.; CASTRO, M.C. A spatial analysis of social and economic determinants of tuberculosis in Brazil. **Health & Place**. v.25, p. 56–67, 2014.
- HARRIER, A.D. *et al.* High early death rate in tuberculosis patients in Malawi INT J TUBERC LUNG DIS 5(11):1000–1005, 2001.
- HEUVELINGS, C.C. *et al.* Effectiveness of interventions for diagnosis and treatment of tuberculosis in hard-to-reach populations in countries of low and medium tuberculosis incidence: a systematic review. **Lancet Infection Disease**, v.17, p. e144-158, 2017
- HINO, P. *et al.* Padrões espaciais da tuberculose e sua associação à condição de vida no município de Ribeirão Preto. **Ciências e Saúde Coletiva**, v.16, n.12, p. 4795-4802, 2011.
- HOSMER, D.W.; LEMESHOW, S. **Applied logistic regression**. 2nd Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York. 2000.
- HOULIHAN, C.F. *et al.* The tuberculosis challenge in a rural South African HIV programme. **BMC Infectious Diseases**, v.10, n.23, 2010

HUANG, C.Y.; HSIEH, W.Y. Efficacy of *Mycobacterium vaccae* immunotherapy for patients with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 13, n. 9, p. 1960-1971, 2017.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Censo Demográfico 2010. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm?1>>. Acesso em: 15 de fev. 2018.

Instituto Paranaense de Desenvolvimento Econômico e Social (IPARDES). Caderno Estatístico: município de Curitiba., 2018. Disponível em <http://www.ipardes.pr.gov.br/anuario_2016/index.html> Acesso 15 jan. de 2018.

KATTAN, J.A. *et al.* Tuberculosis mortality: death from a curable disease, Connecticut, 2007-2009. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. v.16, n.12, p.1657-62, 2012.

KATZ, M.H. Homelessness—Challenges and Progress. **Journal American Medical Association**. v.318, n.23, p.293, 2017.

KAZEMPOUR, D. M. *et al.* Risk Factors Associated with Survival of Pulmonary Tuberculosis. **Iran Journal Public Health**. v. 47, n.7, p. 980-987, 2018.

KEBEDE, Y. *et al.* Tuberculosis and HIV are the leading causes of adult death in northwest Ethiopia: evidence from verbal autopsy data of Dabat health and demographic surveillance system, 2007–2013. **Popul Health Metr**. v.17, n.1, p.15-27, 2017.

KUBRUSLY, L. S. Um procedimento para calcular índices a partir de uma base de dados multivariados. **Pesquisa Operacional**, v. 21, n. 1, p. 107-117, 2001. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/pope/v21n1/a07v21n1.pdf>>. Acesso em 15 Novembro de 2017

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

LEE, J. *et al.* Comparison of Early and Late Tuberculosis Deaths in Korea. **Journal Korean Medicine Science**. v.32, p.700-703, 2017.

LIENHARDT, C. *et al.* Translational research for tuberculosis elimination: priorities, challenges, and actions. **PLoS medicine**, v. 13, n. 3, p. e1001965, 2016.

LINK, B.G.; PHELAN, J. Social conditions as fundamental causes of disease. **Journal of Health and Social Behavior**, p. 80-94, 1995.

LIU, Y. *et al.* Delamanid: From discovery to its use for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). **Tuberculosis (Edinb)**, v.111, p.20-30, 2018.

LÖNNROTH K., *et al.* Alcohol use as a risk factor for tuberculosis - a systematic review. **BMC Public Health**. v.8, p. 289, 2008.

LÖNNROTH, K. *et al.* Tuberculosis control and elimination 2010-50: cure, care, and social development. **The Lancet**, v. 375, p. 1814-1829, 2010.

- LONNROTH, K., *et al.* Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. **Social Science Medicine**, v. 68, p.2240–2246, 2009.
- LOUREIRO, R. B. *et al.* Acesso ao diagnóstico da tuberculose em serviços de saúde do município de Vitória, ES, Brasil. **Ciências saúde coletiva**, v.19, n.04, p.1233-1244, 2014.
- MAGALHÃES, M.A.F.M.; MEDRONHO, R.A. Análise espacial da Tuberculose no Rio de Janeiro no período de 2005 a 2008 e fatores socioeconômicos associados utilizando microdados e modelos de regressão espaciais globais. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n.3, p.831-39, 2017.
- MANFRÉ, L. A.; LOURENÇO, R.W.; DONALISIO, M.R. Distribuição espacial da tuberculose no município de Sorocaba, São Paulo, Brasil, 2000 – 2007. **Revista Caminhos da Geografia**, v.11, n. 35, p. 29-43, 2010.
- MARINOVA, D. *et al.* MTBVAC from discovery to clinical trials in tuberculosis-endemic countries. **Expert Rev Vaccines**. v.16, n. 6, p.565-576, 2017.
- MARMOT, M. Social determinants of health inequalities. **Lancet**; v. 365, p. 1099–104, 2005.
- MAROCO J. **Análise estatística com utilização do SPSS Statistics**. Ed. Report Number, 2014, 990p.
- MARSHALL, R.J. Mapping Disease and Mortality Rates Using Empirical Bayes Estimators. **Journal of the Royal Statistical Society. Series C (Applied Statistics)**; v. 40, n. 2, p. 283-294, 1991.
- MARTINS, G. A. **Estatística Geral e Aplicada** 3ª Edição. Editora Atlas, 2010.
- MATTEELLI, A. *et al.* Tuberculosis elimination: where are we now? **European Respiratory Review**, v. 27, n. 148, p. 180035, 2018.
- MEDRONHO, R.A. *et al.* **Epidemiologia**. 2ª Edição. São Paulo: Atheneu, 2009.
- MEE, P. *et al.* Changing use of traditional healthcare amongst those dying of HIV related disease and TB in rural South Africa from 2003 – 2011: a retrospective cohort study. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 14, p. 504, 2014.
- MEULMAN, J. **Optimal scaling methods for multivariate categorical data analysis**. Data Theory Group Faculty of Social and Behavioral Sciences Leiden University, 1992.
- MILLER, T. L. *et al.* Mortality Hazard and Survival After Tuberculosis Treatment. **American Journal of Public Health**. v.105, n. 5, p. 930-937, 2015.
- MILLER, T. L. *et al.* Mortality Hazard and Survival After Tuberculosis Treatment, **American Journal of Public Health**. v.105, n. 5, p. 930-937, 2015.
- MOLINA, P.E, *et al.* Focus on: Alcohol and the immune system. **Alcohol Res Health**, v. 33, v.1, p. 97-108, 2010.
- MONKEN, M.; BARCELLOS, C. Vigilância à saúde e território utilizado: possibilidades teóricas e metodológicas. **Cadernos de Saúde Pública**. v. 21, n. 3, p. 898-906, 2005.

- MULENGA, C. *et al.* Management of pulmonary tuberculosis patients in an urban setting in Zambia: a patient's perspective. **BMC Public Health**. v. 10, p.756, 2010.
- MUSENGE, E; VOUNATSOU P; KAHN, K. Space-time confounding adjusted determinants of child HIV/TB mortality for large zero-inflated data in rural South Africa Spatial and Spatio temporal. **Epidemiology**. v.2, p.205–217, 2011.
- NG, I.C. *et al.* Spatial Dependency of tuberculosis incidence in Taiwan. **Plos One**, v. 7, n. 11, 2012.
- NIGATU, T., ABRAHA, M. Epidemiological analysis of tuberculosis in Ethiopia: a ten-year trend analysis. **East African Journal Public Health**. v.7, n.2, p.182-6, 2010.
- NOGUEIRA B.M.F. *et al.* Factors associated with tuberculosis treatment delay in patients co-infected with HIV in a high prevalence area in Brazil. **PLoS One**. v.13, n.8, p. e0202292, 2018.
- OLIVEIRA, G.P. *et al.* Uso do sistema de informação sobre mortalidade para identificar subnotificação de casos de tuberculose no Brasil. **Revista Brasileira de epidemiologia**. v.15, n.3, p.468-477, 2012.
- OLIVEIRA, S.P. *et al.* Early death by tuberculosis as the underlying cause in a state of Southern Brazil: Profile, comorbidities and associated vulnerabilities. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. Suppl, n.80S, p.S50-S57, 2019.
- ONYANGO, D.O. *et al.* Reduction of HIV-associated excess mortality by antiretroviral treatment among tuberculosis patients in Kenya. **PLoS One**. v.12, n.11, p.e0188235, 2017.
- PECEGO, *et al.* Six-month survival of critically ill patients with HIV-related disease and tuberculosis: a retrospective study. **BMC Infectious Disease**. v.10, n.16, p.270, 2016.
- PELISSARI, D.M.; DIAZ-QUIJANO, F.A. Household crowding as a potential mediator of socioeconomic determinants of tuberculosis incidence in Brazil. **PLoS One**, v.12, n. 4, p:0176116, 2017.
- PELLEGRINI FILHO, A. Public policy and the social determinants of health: the challenge of the production and use of scientific evidence. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, p. 135-140, 2011. Supp. 2.
- PEREIRA, A.G.L. *et al.* Distribuição espacial e contexto socioeconômico da tuberculose, Rio de Janeiro, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v.49, p. 48; 2015.
- PINA, M. F.; SANTOS, S.M. Conceitos básicos de Sistemas de Informação Geográfica e Cartografia aplicados à saúde. Brasília: Organização Panamerica da Saúde -OPAS, 2000.
- PODLEKAREVA, *et al.* Health care index score and risk of death following tuberculosis diagnosis in HIV-positive patients. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. v.17, n.2, p.198-206, 2013.
- POETA, P., *et al.* Tuberculosis in the 21th century: Current status of diagnostic methods. **Experimental Lung Research**, 2019:

PRATES, O.M.; KULLDORFF, M.; ASSUNÇÃO, R.M. Relative risk estimates from spatial and space-time scan statistics: Are they biased? **Statistical Medicine**, v.33, n.15, p. 2634-2644, 2014.

Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD). **Atlas do Desenvolvimento Humano nas Regiões Metropolitanas Brasileiras**. – Brasília: PNUD, Ipea, FJP, 2013. 120 p.

QUEIROGA, R.P. F. *et al.* Distribuição espacial da tuberculose e a relação com condições de vida na área urbana do município de Campina Grande – 2004 a 2007. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.5, n.1, p.222-32, 2012.

RABAHI, M. F. *et al.* Tratamento da tuberculose. *Jornal brasileiro de pneumologia*. v.43, n.6, p.472-486, 2017.

RASANATHAN, K. *et al.* Primary health care and the social determinants of health: essential and complementary approaches for reducing inequities in health. **Journal Epidemiology Community Health**. v.65, p. 656-660, 2011.

RASELLA, D. *et al.* Child morbidity and mortality associated with alternative policy responses to the economic crisis in Brazil: A nationwide microsimulation study. **PLoS Medicine**, v.15, n.5, p.e1002570, 2018.

REEVES, A. *et al.* Financing universal health coverage--effects of alternative tax structures on public health systems: cross-national modelling in 89 low-income and middle-income countries. **Lancet**. v.18, n.386, p. 274-80, 2015.

REHM J., *et al.* The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review. **BMC Public Health**. v.9, p. 450, 2009.

RODRÍGUEZ-MORALES, A.J.; CASTAÑEDA-HERNÁNDEZ, D.M. Relationships between morbidity and mortality from tuberculosis and the human development index (HDI) in Venezuela, 1998-2008. **International Journal of Infection and Disease**, v.16, n.9, p.e704-5, 2012.

ROSA, F.H.F.P., *et al.* Introdução à Análise de Sobrevivência e Aplicações,

ROTHMAN, K.J. *et al.* **Modern Epidemiology**. 3ª. Ed; Lippincott Williams & Wilkins (LWW) 2008.

RUFFINO-NETO, A.; VILLA, T.C.S. (Org). Tuberculose: pesquisas operacionais. 1 Edição. Ribeirão Preto, SP : FUNPEC Editora, 2009.

RUFFINO-NETTO, A. Tuberculose: a calamidade negligenciada. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 1, p. 51-58,. 2002.

SÁ, L.D. *et al.* Implantação da estratégia DOTS no controle da Tuberculose na Paraíba: entre o compromisso político e o envolvimento das equipes do programa saúde da família (1999-2004). **Ciência e Saúde Coletiva**, v.16, n.9, p.3917-3924, 2011.

- SAMPAIO, R.F; MANCINI, M.C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Revista brasileira de fisioterapia**, v. 11, n. 1, p. 83-89, 2007.
- SAN PEDRO, A.; OLIVEIRA, R.M. Tuberculose e indicadores socioeconômicos: revisão sistemática da literatura. **Revista Panamericana Salud Publica**, v. 33, n. 4, p. 294-301, 2013.
- SANTOS NETO, M. *et al.* Pulmonary tuberculosis in São Luis, State of Maranhão, Brazil: space and space-time risk clusters for death (2008-2012). **Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 48, n. 1, p. 69-76, Feb. 2015.
- SANTOS, C.B. *et al.* Utilização de um Sistema de Informação Geográfica para descrição dos casos de tuberculose. **Bol. Pneumol. Sanit.**, v.12, n.1, p.07-12, 2004.
- SANTOS, D. T. *et al.* Is there association between human development index and tuberculosis mortality risk? Evidence from a spatial analysis study in the south of Brazil. **Epidemiology & Infection**, v. 146, n. 14, p. 1763-1770, 2018a.
- SANTOS, D.T. *et al.* Human Development Index and its associations with tuberculosis mortality in a Brazilian municipality: an ecological study. Poster discussion sessions, **49th Union World Conference on Lung Health**, v.22, n.11, supp.2, p. S211, nov. 2018b.
- SANTOS, D. T. *et al.* Social risk and its association with tuberculosis mortality in a context of high inequality in South Brazil: a spatial analysis. BMC Pulmonary Medicine. PULM-D-18-00467R1. **Artigo submetido**.
- SANTOS, D. T. *et al.* Survival analysis, precocious deaths and their determinants in tuberculosis patients in a municipality of Southern Brazil. BMC Public health. PUBH-S-19-01211. **Artigo submetido**.
- SANTOS, D.T. *et al.* Infecção latente por tuberculose entre pessoas com HIV/AIDS, fatores associados e progressão para doença ativa em município no Sul do Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**. v.33, n.8, p. e00050916. 2017.
- SANTOS-FELTRIN, A.F. *et al.* Death in patients with tuberculosis and diabetes: Associated factors dos Santos. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v.120, p.111-116, 2016.
- SANTOS-NETO, M. *et al.* Análise espacial dos óbitos por tuberculose pulmonar em São Luís, Maranhão. **Jornal brasileiro de pneumologia**, v. 40, n. 5, p. 543-551, 2014.
- SANTOS-NETO, M. *et al.* The Impact of Social Inequities on Mortality Due to Pulmonary Tuberculosis in São Luis, Maranhão, Brazil. **International archives of medicine section: epidemiology**, v. 9, n. 219, 2016.
- SCHMALTZ, C.A. *et al.* Factors impacting early mortality in tuberculosis/HIV patients: differences between subjects naïve to and previously started on HAART. **PLoS One**.v.7, n.9, p:e45704, 2012.
- SEID, A.; METAFERIA, Y. Factors associated with treatment delay among newly diagnosed tuberculosis patients in Dessie city and surroundings, Northern Central Ethiopia: a cross-sectional study. **BMC Public Health**. v.18, n.1, p. 931, 2018.

- SHIMAZAKI, et al. Risk factors for death among hospitalised tuberculosis patients in poor urban areas in Manila, The Philippines. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v.17, n.11, p.1420-6, 2013.
- SILVA, A.P.S.C.; SOUZA, W.V.; ALBUQUERQUE, M.F.P.M. Two decades of tuberculosis in a city in Northeastern Brazil: advances and challenges in time and space. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 49, n. 2, p. 211-221, 2016 .
- SILVA, et al. Factors associated with mortality in hospitalized patients with newly diagnosed tuberculosis. **Lung**, v.188, n.1, n.33-41, 2010.
- SIROKA, A.; PONCE, N. A.; LÖNNROTH, K. Association between spending on social protection and tuberculosis burden: a global analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 16, n. 4, p. 473–479, 2016.
- SOLAR O, IRWIN A. A conceptual framework for action on the social determinants of health. Social Determinants of Health Discussion Paper 2 (Policy and Practice). Geneva; World Health Organization, 2010.
- SOUSA, L. M. O.; PINHEIRO, R. S. Óbitos e internações por tuberculose não notificados no município do Rio de Janeiro. **Revista de Saúde Pública**. v.45, n.1, p.31-9, 2011.
- SPASOFF, R.A. Epidemiologic methods for health policy. **Oxford University Press**; New York, 1999.
- SPENCER, N.H. **Essentials of Multivariate data Analysis**. CRC PRESS: Taylor & Francis Group, 2014.186p.
- STIGLITZ, J.E.; SEM, A.; FITOUSSI, J.P. Report by the Commission on the Measurement of Economic Performance and Social Progress. 2009
- STOP TB. THE GLOBAL PLAN TO STOP TB 2011–2015. Disponível em <http://www.stoptb.org/assets/documents/global/plan/TB_GlobalPlanToStopTB2011-2015.pdf> Acesso em 18 de abril de 2013.
- SUN, W. *et al.* A spatial, social and environmental study of tuberculosis in China using statistical and GIS technology. **International Journal of environmental research and public Health**, v. 12, p. 1425-1448, 2015.
- TOURAY, K. *et al.* Spatial analysis of tuberculosis in an urban West African setting: is there evidence of clustering? **Tropical Medicine International Health**.v.15, n.6, p.664-672, 2010.
- TSUTAKAWA, R.K. Estimation of Cancer Mortality Rates: A Bayesian Analysis of Small Frequencies. **Biometrics**; v.41, n.1: 69-79, 1985.
- Universidade Federal do Paraná (UFPR). Pró-reitora de assuntos estudantis: casas estudantis. Disponível em <<http://www.prae.ufpr.br/prae/vida-academica/casas-estudantis/>>, acesso em 20 de nov. 2018.
- VANT' HOOG, et al., 2012 Risk factors for excess mortality and death in adults with tuberculosis in Western Kenya. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v.16, n.12, p.1649-56, 2012.

VENÂNCIO, J. (org). O território e a vigilância em saúde. Série: Material didático do Programa de Formação de Agentes Locais de Vigilância em saúde Escola Politécnica de Saúde, Rio de Janeiro : FIOCRUZ/EPSJV/PROFORMAR, 2004. 80p.

VENDRAMINI, S.H.F. *et al.* Análise espacial da co-infecção tuberculose/HIV: relação com níveis socioeconômicos em município do sudeste do Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 43, n.5, p.536-541, 2010

VIACAVA, F. *et al.* Avaliação de Desempenho de Sistemas de Saúde: um modelo de análise. **Ciências e saúde coletiva**. v. 17, n. 4, p. 921-934, 2012.

VIEIRA, F.S.; BENEVIDES, R.P.S. O Direito à Saúde no Brasil em Tempos de Crise Econômica, Ajuste Fiscal e Reforma Implícita do Estado. **Revista de Estudos e Pesquisas sobre as Américas**. v.10, n.3, p.1-28, 2016.

WAITT, C.J.; SQUIRE, S.B. A systematic review of risk factors for death in adults during and after tuberculosis treatment. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. v.15, p. 871-85, 2011.

WANG, et al. Deaths of tuberculosis patients in urban China: a retrospective cohort study. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v.17, n.4, p.493-8, 2013.

WINGFIELD, T. *et al.*, Beyond pills and tests: addressing the social determinants of tuberculosis. **Clinical Medicine**, v.16, n. 6, p.79–91, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global Health Risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization; 2009 70p. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). A conceptual framework for action on the social determinants of health. Geneva, 2010. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44489/9789241500852_eng.pdf;jsessionid=A549A6436C810B2BC96726B671DB4F36?sequence=1. Acesso em: 23 de setembro de 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 Revision; 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global Tuberculosis Programme: Framework for Effective Tuberculosis Control. Geneva, World Health Organization, 1994.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization, 2018. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1>. Acesso em 30 de novembro de 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). The end TB strategy. Implementing the end TB strategy: the essentials. Geneva, 2015. Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential.pdf?ua=1. Acesso em: 23 de junho de 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). The End TB Strategy: Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. WHO/HTM/TB/2015.19. Geneva, Switzerland: WHO, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). What is DOTS? A guide to understanding the WHO-recommended Tb control strategy known as DOTS. WHO/cds/cpc/tb/99.270, 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO Global Tuberculosis Programme: Framework for Effective Tuberculosis Control. Geneva, World Health Organization, 1994.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO): *Stop TB Partnership: Reach the 3 million. Find. Treat. Cure TB.* Geneva: WHO; 2014a.

WU, *et al.* Comparing the factors correlated with tuberculosis-specific and non-tuberculosis-specific deaths in different age groups among tuberculosis-related deaths in Taiwan. **PLoS One.** v.3, n.10, p.e0118929, 2015.

WUBULI, A. *et al.* Socio-Demographic Predictors and Distribution of Pulmonary Tuberculosis (TB) in Xinjiang, China: A Spatial Analysis. **PLoS One.** v.7, n.10, 2015.

XIMENES A, R. A. *et al.* Is it better to be rich in a poor area or poor in a rich area? A multilevel analysis of a case-control study of social determinants of tuberculosis. **International journal of epidemiology**, v. 38, n. 5, p. 1285– 1296, 2009.

XIN-XU L. *et al.* Spatial variations of pulmonary tuberculosis prevalence co-impacted by socio-economic and geographic factors in People's Republic of China 2010. **BMC Public Health.** v.14, p:257, 2014.

YAMAMURA, M. *et al.*; Características epidemiológicas dos casos de óbito por tuberculose e territórios Vulneráveis. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 23, n. 5, p.910-918, 2015.

YANG, X.; LIU, Q.; ZHANG, R. Epidemiology of pulmonary tuberculosis in Wenchuan earthquake stricken area: population-based study. **Journal Evidence Based Medicine.** v.6, n.3, p. 149-56, 2013.

YEN, Y.F. *et al.* Determinants of mortality in elderly patients with tuberculosis: a population-based follow-up study. **Epidemiology & Infection**, v. 145, n. 7, p. 1374-1381, 2017.

YEN, Y.F. *et al.* DOT associated with reduced all-cause mortality among tuberculosis patients in Taipei, Taiwan, 2006-2008. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v.16, n.2, p.178-84, 2012.

ZERBINI, *et al.* Risk factors associated with tuberculosis mortality in adults in six provinces of argentina. **Medicina (Buenos Aires).** v.77, p. 267-273, 2017.

ZHANG, S. *et al.* DOT associated with reduced all-cause mortality among tuberculosis patients in Taipei, Taiwan, 2006-2008. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy.** v.60, n.4, p.2542-2544, 2016.

ZHAO, F. *et al.* Space-time clustering characteristics of tuberculosis in China, 2005-2011. **PLoS One.** v.19, p.9-12, 2013.

ZHOU, L. *et al.* Spatial epidemiology and risk factors of pulmonary tuberculosis morbidity in Wenchuan earthquake-stricken area. **Journal of Evidence-Based Medicine.** v.9, p. 69-76, 2016.

ZIONI, F.; WESTPHAL, M.F. O enfoque dos determinantes sociais de saúde sob o ponto de vista da teoria social. **Saúde Sociedade São Paulo.** v. 16, n.3, p.26-34, 2007.

ZUMLA, *et al.* New antituberculosis drugs, regimens, and adjunct therapies: needs, advances, and future prospects. **Lancet Infectious Disease.** v.14, n.4, p.327-40, 2014.

ZÜRCHER K., *et al.* Drug susceptibility testing and mortality in patients treated for tuberculosis in high-burden countries: a multicentre cohort study. **Lancet Infectious Disease.** v.19, p.298-307, 2019.

ANEXO 1

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde 1ª VIA - SECRETARIA DE SAÚDE		Declaração de Óbito	
I Identificação	1 Tipo de óbito 1 ☐ Fetal 2 ☐ Não Fetal	2 Data do óbito ____/____/____	3 Cartão SUS ____
	4 Naturalidade ____	Município / UF (se estrangeiro informar País)	
	5 Nome do Falecido ____	6 Nome do Pai ____	
II Residência	7 Nome da Mãe ____	8 Data de nascimento ____/____/____	9 Idade Anos completos: ____ Meses: ____ Dias: ____ Horas: ____ Minutos: ____ Ignorado: ☐
	10 Sexo 1 ☐ M - Masc. 2 ☐ F - Fem. 3 ☐ Ignorado	11 Raça/Cor 1 ☐ Branca 4 ☐ Parda 2 ☐ Preta 5 ☐ Indígena 3 ☐ Amarela	12 Situação conjugal 1 ☐ Solteiro 4 ☐ Separado judicialmente 2 ☐ Casado 5 ☐ União estável 3 ☐ Viúvo 6 ☐ Ignorada
	13 Escolaridade (última série concluída) Nível: 0 ☐ Sem escolaridade 3 ☐ Médio (antigo 2º grau) Ignorado: ☐ 1 ☐ Fundamental I (1ª a 4ª Série) 4 ☐ Superior incompleto 2 ☐ Fundamental II (5ª a 8ª Série) 5 ☐ Superior completo	14 Ocupação habitual (informar anterior, se aposentado / desempregado)	Código CBO 2002: ____
III Ocorrência	15 Logradouro (rua, praça, avenida, etc.) ____	16 CEP ____	17 Bairro/Distrito ____
	18 Município de residência ____	19 UF ____	20 Local de ocorrência do óbito 1 ☐ Hospital 3 ☐ Domicílio 5 ☐ Outros 2 ☐ Outros estabelecimento 4 ☐ Via pública
	21 Estabelecimento ____	Código CNES: ____	22 Endereço da ocorrência, se fora do estabelecimento ou da residência (rua, praça, avenida, etc.) ____
IV Fetal ou menor que 1 ano	23 CEP ____	24 Bairro/Distrito ____	25 Município de ocorrência ____
	26 UF ____	27 Idade (anos) ____	
	28 Escolaridade (última série concluída) Nível: 0 ☐ Sem escolaridade 3 ☐ Médio (antigo 2º grau) Ignorado: ☐ 1 ☐ Fundamental I (1ª a 4ª Série) 4 ☐ Superior incompleto 2 ☐ Fundamental II (5ª a 8ª Série) 5 ☐ Superior completo		29 Ocupação habitual (informar anterior, se aposentado / desempregado)
V Condições e causas do óbito	30 Número de filhos vivos ____	31 Nº de semanas de gestação ____	32 Tipo de gravidez 1 ☐ Única 2 ☐ Dupla 3 ☐ Tripla e mais 9 ☐ Ignorada
	33 Tipo de parto 1 ☐ Vaginal 2 ☐ Cesáreo 9 ☐ Ignorado	34 Morte em relação ao parto 1 ☐ Antes 2 ☐ Durante 3 ☐ Depois 9 ☐ Ignorado	35 Peso ao nascer ____
	36 Número da Declaração de Nascido Vivo ____	37 A morte ocorreu 1 ☐ Na gravidez 3 ☐ No aborto 5 ☐ De 42 dias a 1 ano após o parto Ignorado: ☐ 2 ☐ No parto 4 ☐ Até 42 dias após o parto 6 ☐ Não ocorreu nestes períodos	
VI Médico	38 Recebeu assist. médica durante a doença que ocasionou a morte? 1 ☐ Sim 2 ☐ Não 9 ☐ Ignorado		39 Necropsia? 1 ☐ Sim 2 ☐ Não 9 ☐ Ignorado
	40 CAUSAS DA MORTE PARTE I Doença ou estado mórbido que causou diretamente a morte. a) Devido ou como consequência de: ____ b) Devido ou como consequência de: ____ c) Devido ou como consequência de: ____ d) Devido ou como consequência de: ____		41 ANOTE SOMENTE UM DIAGNÓSTICO POR LINHA ____ ____ ____ ____
	42 PARTE II Outras condições significativas que contribuíram para a morte, e que não entraram, porém, na cadeia acima. ____ ____ ____		43 Obito atestado por Médico 1 ☐ Assistente 4 ☐ SVO 2 ☐ Substituto 5 ☐ Outro
VII Causas externas	44 Nome do Médico ____	45 CRM ____	46 Município e UF do SVO ou IML ____
	47 Meio de contato (telefone, fax, e-mail, etc.) ____	48 Data do atestado ____	49 Assinatura ____
	50 PROVÁVEIS CIRCUNSTÂNCIAS DE MORTE NÃO NATURAL (informações de caráter estritamente epidemiológico) 46 Tipo: 1 ☐ Acidente 3 ☐ Homicídio Ignorado: ☐ 2 ☐ Suicídio 4 ☐ Outros 9 ☐ 49 Acidente do trabalho: 1 ☐ Sim 2 ☐ Não Ignorado: ☐ 51 Descrição sumária do evento, incluindo o tipo de local de ocorrência: ____		
VIII Cartório	52 SE A OCORRÊNCIA FOR EM VIA PÚBLICA, ANOTAR O ENDEREÇO 53 Logradouro (rua, praça, avenida, etc.) ____		
	54 Cartório ____	55 Registro ____	56 Data ____
	57 Município ____	58 UF ____	59 Declarante ____
IX Localidade S/Médico	60 Testemunhas A ____ B ____		

ANEXO 2

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE NOTIFICAÇÃO / INVESTIGAÇÃO TUBERCULOSE		Nº
<p>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.</p> <p>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).</p>				
Dados Gerais	1	Tipo de Notificação		2 - Individual
	2	Agravado/doença		TUBERCULOSE
	3	Código (CID10)	Data da Notificação	
Dados de Residência	4	UF	5	Município de Notificação
	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)	Código	7
	8	Nome do Paciente	9	Data de Nascimento
Notificação Individual	10	(ou) Idade	11	Sexo
	12	Gestante	13	Raça/Cor
	14	Escolaridade	15	Número do Cartão SUS
Dados de Residência	16	Nome da mãe	17	UF
	18	Município de Residência	Código (IBGE)	19
	20	Bairro	21	Logradouro (rua, avenida,...)
Dados Complementares do Caso	22	Número	23	Complemento (apto., casa, ...)
	24	Geo campo 1	25	Geo campo 2
	26	Ponto de Referência	27	CEP
Dados Complementares do Caso	28	(DDD) Telefone	29	Zona
	30	País (se residente fora do Brasil)	31	Nº do Prontuário
	32	Tipo de Entrada	33	Populações Especiais
Dados Complementares do Caso	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
Dados Complementares do Caso	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
Dados Complementares do Caso	46	Data de Início do Tratamento Atual	47	Total de Contatos Identificados
	Município/Unidade de Saúde		Cód. da Unid. de Saúde	
	Nome		Assinatura	
Tuberculose		SVS 02/10/2014		

ANEXO 3

Centro Colaborador da OPAS/OMS para o
Desenvolvimento da Pesquisa em Enfermagem

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

Avenida Bandeirantes, 3900 - Ribeirão Preto - São Paulo - Brasil - CEP 14040-902
Fone: 55 16 3315.3382 - 55 16 3315.3381 - Fax: 55 16 3315.0518
www.eerp.usp.br - eerp@usp.br

Ofício CEP-EERP/USP nº 053/2017, de 15.03.2017

Prezado Senhor,

Comunicamos que o projeto de pesquisa abaixo especificado foi analisado e considerado **aprovado** pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (CEP-EERP/USP) em sua 224ª Reunião Ordinária, realizada em 15 de março de 2017.

Protocolo CAAE: 64515717.9.0000.5393

Projeto: ANÁLISE ESPACIAL DA MORTALIDADE POR TUBERCULOSE E SEUS DETERMINANTES SOCIAIS DA SAÚDE: PROCURANDO EVIDÊNCIAS EM MUNICÍPIOS DO PARANÁ

Pesquisadores: Danielle Talita dos Santos
Ricardo Alexandre Arcêncio (orientador)

Em atendimento à Resolução 466/12, deverá ser encaminhado ao CEP o relatório final da pesquisa e a publicação de seus resultados, para acompanhamento, bem como comunicada qualquer intercorrência ou a sua interrupção.

Atenciosamente,

Prof.ª Dra. Angelita Maria Stabile
Coordenadora do CEP-EERP/USP

Ilmo. Sr.

Prof. Dr. Ricardo Alexandre Arcêncio
Departamento de Enfermagem Materno-Infantil e Saúde Pública
Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP