

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO**

LUIZ HENRIQUE ARROYO

**Os determinantes relacionados ao adoecimento e aos desfechos de tratamento
da tuberculose multidroga resistente no estado de São Paulo**

RIBEIRÃO PRETO

2020

LUIZ HENRIQUE ARROYO

**Os determinantes relacionados ao adoecimento e aos desfechos de tratamento
da tuberculose multidrogaresistente no estado de São Paulo**

Tese apresentada ao Programa Interunidades de
Doutoramento em Enfermagem da 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

Orientadora: Prof. Dr. Ricardo Alexandre Arcêncio

RIBEIRÃO PRETO

2020

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.

Os determinantes relacionados ao adoecimento e aos desfechos de tratamento da tuberculose multidrogaresistente no estado de São Paulo

Arroyo, Luiz Henrique

Os determinantes relacionados ao adoecimento e aos desfechos de tratamento da tuberculose multidrogaresistente no estado de São Paulo, 2020.

149 p. : il. ; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Enfermagem em Saúde Pública

Orientador: Arcêncio, Ricardo Alexandre

1. Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos 2. Fatores de risco 3. Controle de Doenças Transmissíveis 4. Fatores Socioeconômicos

ARROYO, Luiz Henrique

Os determinantes relacionados ao adoecimento e aos desfechos de tratamento da tuberculose multidroga-resistente no estado de São Paulo

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

Aprovado em: ____/____/____

Comissão Julgadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **Luiz Carlos Arroyo e Romilda Sônia Arroyo**, por terem me ofertado o amor, cuidado e todos os ensinamentos e oportunidades para chegar aonde me encontro.

À minha irmã, **Cynthia Carla Arroyo**, pela força, carinho e companheirismo.

À minha esposa, **Nathália Tenório Sampaio Arroyo**, pelo apoio incondicional em todos os momentos e por ter me ensinado a ser uma pessoa mais forte e sábia .

À meu orientador, **Prof. Dr. Ricardo Alexandre Arcêncio**, por toda a sabedoria, confiança, conhecimento e oportunidades ofertadas em minha carreira profissional.

AGRADECIMENTOS

À **Profa. Mellina Yamamura Calori**, pela grande amizade, pelos inúmeros ensinamentos compartilhados e pela imensa força.

Aos **amigos da pós-graduação e de grupo de pesquisa**, Antônio, Laura, Juliane, Thais, Luana, Yan, Felipe, Ludmilla, Alexandre e Hamilton pelos momentos produtivos e pelas alegrias compartilhadas.

Ao **Plinio Tadeu Istilli e Macário Arosti Rebelo**, pela amizade e companheirismo em todos os momentos.

Ao **Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac"**, pela disponibilidade em contribuir neste trabalho através dos dados fornecidos.

À **Profa. Carla Nunes e Profa. Dulce Gomes**, pelos ensinamentos compartilhados que me ajudaram a crescer profissionalmente.

Ao **Prof. Elias Teixeira Krainski**, pelos valiosos ensinamentos acerca das abordagens metodológicas propostas neste projeto de pesquisa.

Ao **Prof. Valdes Roberto Bollela**, pela parceria e pelos momentos de discussão que auxiliaram em meu aprendizado e no aprimoramento dos artigos científicos produzidos.

Ao **Prof. Antonio Ruffino Netto e a Profa. Aline Aparecida Monroe** pela ajuda, ensinamentos e pela presteza em sempre ajudar.

Aos **queridos amigos**, Aylana, Ana Angélica, Marcela, Daniele, Michele, Concy, Ivaneliza, Marcos, Josy, que marcaram meu percurso profissional.

À **Denisse Cartagena-Ramos e Miguel Fuentealba-Torres**, pela amizade e apoio que se estende além das fronteiras.

Aos **Professores e Funcionários da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto**, sempre solícitos e dispostos a ajudar.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo fomento e pela possibilidade de concluir esse trabalho (processo 2017/11040-4 e 2018/14337-0)

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)"

*"Porque se há de temer
os imprevistos da caminhada
enfrentá-los é viver"*

Ruffino, 2018

RESUMO

ARROYO, L.H. **Os determinantes relacionados ao adoecimento e aos desfechos de tratamento da tuberculose multidroga-resistente no estado de São Paulo**. 2020. 149f. Tese de doutorado – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

A tuberculose multidroga-resistente configura-se como uma ameaça aos esforços de eliminação da tuberculose globalmente, causando impactos significantes na saúde das populações e onerando sistemas de saúde. Poucos são os estudos que buscaram compreender os determinantes associados ao adoecimento e aos desfechos de tratamento desta doença, sendo esta uma importante lacuna para subsidiar medidas de prevenção e controle da doença. Esta tese é apresentada no formato de dois artigos publicados, sendo que seus objetivos foram identificar os determinantes associados aos desfechos desfavoráveis de tratamento e aqueles relacionados ao adoecimento dos indivíduos pela tuberculose multidroga-resistente. O estudo apresentou um delimitamento de coorte retrospectiva e foi conduzido nos 645 municípios do estado de São Paulo. Foram coletadas todas as notificações de casos de tuberculose sensível e multidroga-resistente registrados no sistema estadual de notificações de casos de tuberculose (TBWeb) entre os anos de 2006 a 2016. Para o primeiro artigo, ao qual verificou-se os fatores relacionados com os desfechos desfavoráveis de tratamento, foi empregado a regressão logística binária. No caso do segundo artigo, os determinantes de adoecimento foram identificados a partir da Análise Bayesiana Hierárquica Espacial com um desenho multinível. O primeiro artigo evidenciou que utilizar drogas ilícitas e o diagnóstico em unidades de urgência/ emergência esteve relacionado a piores desfechos de tratamento. O segundo artigo apresentou que determinantes associados a características clínico-operacionais do indivíduo, suas condições socioeconômicas e o acesso aos serviços de saúde resultaram em maior chance para o adoecimento por tuberculose multidroga-resistente. O conhecimento dos preditores para o desfecho de tratamento e para o adoecimento da população pode auxiliar o desenvolvimento de estratégias e ações para controle, prevenção da doença e para o cuidado centrado nos pacientes, evitando o sofrimento das pessoas e a expansão de casos resistentes.

Palavras-chave: Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos; Fatores de risco; Controle de Doenças Transmissíveis; Fatores Socioeconômicos; Qualidade da Assistência à Saúde; Cooperação e Adesão ao Tratamento; Morte

ABSTRACT

ARROYO, L.H. **Determinants related to illness and treatment outcomes for multidrug-resistant tuberculosis in the state of São Paulo.** 2020. 149p. Phd thesis – Ribeirão Preto College of Nursing, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

Multidrug-resistant tuberculosis is a threat to efforts to eliminate tuberculosis globally, causing significant impacts on the health of populations and burdening health systems. Few studies have sought to understand the determinants associated with illness and treatment outcomes for this disease, which is an important gap to support measures for the prevention and control of the disease. This thesis is presented in the format of two published articles, and its objectives were to identify the determinants associated with unfavorable treatment outcomes and those related to individuals' illnesses due to multidrug-resistant tuberculosis. The study presented a retrospective cohort design and was conducted in the 645 municipalities in the state of São Paulo. All notifications of cases of sensitive and multidrug-resistant tuberculosis registered in the state system of notifications of tuberculosis cases (TBWeb) between the years 2006 to 2016 were collected. For the first article, which verified the factors related to the unfavorable treatment outcomes, binary logistic regression was employed. In the case of the second article, the determinants of illness were identified from the Bayesian Hierarchical Spatial Analysis with a multilevel design. The first article showed that using illicit drugs and the diagnosis in urgency/emergency units was related to worse treatment outcomes. The second article showed that determinants associated with the individual's clinical-operational characteristics, socioeconomic conditions and access to health services resulted in a greater chance of becoming ill with multidrug-resistant tuberculosis. The knowledge of the predictors for the treatment outcome and for the population's illness can help the development of strategies and actions for control, disease prevention and patient-centered care, avoiding people's suffering and the expansion of resistant cases.

Keywords: Tuberculosis Resistant to Multiple Medicines; Risk factors; Control of Communicable Diseases; Socioeconomic Factors; Quality of Health Care; Cooperation and Adherence to Treatment; Death

RESUMEN

ARROYO, L.H. **Determinantes relacionados con la enfermedad y los resultados del tratamiento para la tuberculosis multirresistente en el estado de São Paulo.** 2020. 149f. Thèse de doctorat – Escuela de Enfermería de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

La tuberculosis resistente a múltiples fármacos es una amenaza para los esfuerzos por eliminar la tuberculosis a nivel mundial, causando impactos significativos en la salud de las poblaciones y sobrecargando los sistemas de salud. Pocos estudios han tratado de comprender los determinantes asociados con la enfermedad y los resultados del tratamiento para esta enfermedad, que es una brecha importante para apoyar las medidas de prevención y control de la enfermedad. Esta tesis se presenta en el formato de dos artículos publicados, y sus objetivos fueron identificar los determinantes asociados con resultados de tratamiento desfavorables y aquellos relacionados con la enfermedad de individuos debido a la tuberculosis multirresistente. El estudio presentó un diseño de cohorte retrospectivo y se realizó en 645 municipios del estado de São Paulo. Se recogieron todas las notificaciones de casos de tuberculosis sensible y resistente a múltiples fármacos registradas en el sistema estatal de notificaciones de casos de tuberculosis (TBWeb) entre los años 2006 a 2016. Para el primer artículo, al que se refieren los factores relacionados con el resultados de tratamiento desfavorables, se empleó regresión logística binaria. En el caso del segundo artículo, los determinantes de la enfermedad se identificaron a partir del Análisis espacial jerárquico bayesiano con un diseño multinivel. El primer artículo mostró que el uso de drogas ilícitas y el diagnóstico en las unidades de urgencia / emergencia estaba relacionado con peores resultados del tratamiento. El segundo artículo mostró que los determinantes asociados con las características clínico-operativas del individuo, las condiciones socioeconómicas y el acceso a los servicios de salud resultaron en una mayor probabilidad de enfermarse con tuberculosis resistente a múltiples fármacos. El conocimiento de los predictores del resultado del tratamiento y de la enfermedad de la población puede ayudar al desarrollo de estrategias y acciones para el control, la prevención de enfermedades y la atención centrada en el paciente, evitando el sufrimiento de las personas y la expansión de casos resistentes.

Palabras clave: Tuberculosis resistente a múltiples medicamentos; Factores de riesgo; Control de enfermedades transmisibles; Factores socioeconómicos; Calidad de la atención médica; Cooperación y adherencia al tratamiento; Muerte

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Diagrama do processo de seleção dos artigos (2010- 2020).....	30
Figura 2: Quadro conceitual dos Determinantes Sociais de Saúde.....	61
Figura 3: Esquema multinível dos determinantes da Tuberculose Multidroga- Resistente.....	63

ARTIGO 1

Figura 1: Nomogramas dos abandonos no tratamento da tuberculose multidroga- resistente.....	84
Figura 2: Nomogramas dos óbitos e falências no tratamento da tuberculose multidroga- resistente.....	85

ARTIGO 2

Figure 1: Map of the mean posteriori distribution of relative risk and later likelihood that relative risks are greater than 1 for multidrug-resistant tuberculosis, São Paulo, Brazil, 2006 to 2016.....	118
--	-----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Componentes da questão de pesquisa.....	28
Quadro 2 - Estrutura da estratégia de busca, segundo descritores.....	29
Quadro 3 - Critérios de inclusão e exclusão.....	29
Quadro 4- Descrição dos estudos incluídos na revisão sistemática (2010-2020).....	31

ARTIGO 2

Supplementary material 1: Bayesian Information Criterion results and significance values for variable selection for multivariate logistic model using the stepwise method.....	129
--	-----

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Tabela 1: Perfil dos 802 casos de tuberculose multidroga-resistente notificados no Estado de São Paulo, de 2006 a 2015.....	75
Tabela 2 – Distribuição de desfechos de tratamento por ano e tendência temporal, São Paulo, 2006-2015.....	78
Tabela 3 - Resultados da regressão logística para o abandono, óbito por tuberculose e falência, com classe de referência cura, no tratamento da tuberculose multidroga-resistente, São Paulo, 2006-2015.....	80

ARTIGO2

Table 1: Variables listed for analysis, description, method of obtaining and data source.....	104
Table 2: Characteristics of cases of sensitive and multidrug-resistant tuberculosis in the state of São Paulo, 2006 to 2016, Brazil.....	110
Table 3: A posteriori distribution of fixed effects with and without spatial component of binary logistic regression analysis of determinants of multidrug-resistance tuberculosis in the state of São Paulo, Brazil, 2006 to 2016.....	114

LISTA DE SIGLAS

TB	Tuberculose
OMS	Organização Mundial da Saúde
TB-MDR	Tuberculose multidroga-resistente
TB-RR	Tuberculose resistente à rifampicina
XDR-TB	Tuberculose extensivamente resistente a medicamentos
TRM-TB	Teste rápido molecular para tuberculose
SUS	Sistema Único de Saúde
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
DECS	Descritores em Ciências da Saúde
MeSH	Medical Subject Heading
CDSS	Comissão dos Determinantes Sociais da Saúde
APS	Atenção Primária à Saúde
TDO	Tratamento Diretamente Observado
MDR-TB	Multidrug-resistant tuberculosis
TB-WEB	Sistema estadual de notificações de casos de TB
PNCTB	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
IC95%	Intervalos de confiança de 95%
ORb	Odds ratio bruto
ORaj	Odds ratio ajustado
ROC	Receiver Operating Characteristic
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
AIC	Akaike information criterion
WHO	World Health Organization
TBs	Drug-sensitive tuberculosis
BIC	Bayesian Information Criterion
WAIC	Watanabe – Akaike Information Criterion
RR	Relative Risk
INLA	Integrated Nested Laplace Approximation
OR	Odds Ratios
95% CI	Credibility Intervals were obtained in 95%

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	18
1 INTRODUÇÃO	20
2 REVISÃO DE LITERATURA	27
2.1 Análise dos resultados da revisão de literatura e as lacunas de conhecimento.....	55
3 OBJETIVOS	57
3.1 Objetivo Geral.....	58
3.2 Objetivos específicos.....	58
4 MARCO TEÓRICO	59
5 ASPECTOS ÉTICOS	64
6 ARTIGOS	66
6.1 ARTIGO 1	67
RESUMO.....	68
ABSTRACT.....	69
INTRODUÇÃO.....	70
MÉTODOS.....	71
Desenho e população do estudo.....	71
Variáveis e análise estatística.....	71
Aspectos Éticos	74
RESULTADOS.....	74
DISCUSSÃO.....	86
REFERÊNCIAS.....	92
6.2 ARTIGO 2	98
ABSTRACT.....	99
CONFLICT OF INTEREST.....	99
FUNDING.....	100

INTRODUCTION.....	100
METHODS.....	101
Study design and scenario.....	101
Reference population, data collection and analysis.....	101
Statistical analysis.....	102
Ethical aspects.....	109
RESULTS.....	109
DISCUSSION.....	116
REFERENCES.....	123
6.3 Contribuição dos atores nos artigos.....	131
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	133
9 REFERÊNCIAS.....	136
APÊNDICES.....	148

Esta tese foi elaborada conforme as normas do Programa Interunidades de Doutorado em Enfermagem EE/EERP. O referido projeto de doutorado desencadeou durante seu período de desenvolvimento um conjunto de dois artigos publicados, sendo o respectivo discente o primeiro autor, juntamente com o seu orientador e estando relacionado a temática da tese e publicado em revistas com fator de impacto e circulação internacional. Dessa forma, foi definido como formato de apresentação desta tese:

1. Introdução delimitando o objeto de estudo;
2. Revisão de literatura acerca da temática estudada;
3. Objetivos gerais do projeto de pesquisa e objetivos específicos dos artigos apresentados;
4. Marco Teórico do projeto de pesquisa;
5. Aspectos Éticos;
6. Apresentação dos dois artigos que compõe a tese de doutorado, que estão no formato requerido pelas revistas em que foram publicados;
7. Considerações finais.

O dois artigos publicados durante o percurso de doutoramento do discente e apresentados nesta tese são:

- Artigo 1 - Publicado na Revista de Saúde Pública no ano de 2019 e foi intitulado “Modelo preditivo dos desfechos desfavoráveis da tuberculose multidroga-resistente”.
- Artigo 2 - Publicado na Tropical Medicine & International Health no ano de 2020, sendo intitulado “Determinants of multidrug-resistant tuberculosis in São Paulo - Brazil: A multilevel Bayesian analysis of individual, community, and access to health services”.

Ressalta-se que, de acordo com normas citadas anteriormente, os artigos publicados podem ser apresentados nos idiomas português, inglês ou espanhol.

1 INTRODUÇÃO

O *Mycobacterium tuberculosis* é uma das maiores causas de mortes relacionadas a doenças infecciosas, mesmo perante a existência da vacinação e da quimioterapia há décadas (WHO, 2019a). Anualmente, aproximadamente 10 milhões de pessoas adoecem pela tuberculose (TB) em todo mundo, sendo que por volta de 90% desses casos ocorrem em apenas 30 países (WHO, 2019a).

Através do diagnóstico e tratamento oportuno, a maioria das pessoas infectadas pela TB pode ser curada e interromper a cadeia de transmissão da doença. Além disso, considerando a implantação de medidas de prevenção ou de intervenção que considerem um espectro ampliado dos determinantes da doença, pode-se reduzir a ocorrência de desfechos desfavoráveis de tratamento. Ainda são observadas 1,2 milhão de mortes entre casos de pessoas com HIV negativo e um adicional de 251 mil mortes em indivíduos com HIV positivo em todo mundo (WHO, 2019a).

Numa análise geográfica, os casos de TB em 2018 estiveram concentrados nas regiões do Sudeste Asiático (44%), África (24%) e Pacífico Ocidental (18%). As Américas concentram 3% dos casos da doença, sendo que o Brasil possui um papel central na ocorrência de casos, haja vista que o país está entre as 20 nações com maior número absoluto de casos globalmente (MELO et al., 2020; WHO, 2019a).

O enfrentamento da TB é um compromisso que demanda esforços globais, regionais e nacionais no objetivos de reduzir a carga da TB e alcançar, para o período que compreende os anos 2016 a 2035, a eliminação da doença. Tal plano está interligado ao contexto da Agenda para o Desenvolvimento Sustentável da Organização das Nações Unidas e tem como base a Estratégia para o fim da TB da Organização Mundial da Saúde (OMS). Nesta estratégia, os principais objetivos almejados são: redução de 75% nas mortes (em comparação com 2015) e de 50% na taxa de incidência até 2025; seguido pela redução subsequente de 95% das mortes e 90% na incidência até 2035 (WHO, 2019a).

Vale ressaltar que a Estratégia para o fim da TB utiliza três pilares essenciais para o alcance dessas metas: A primeira refere-se à necessidade de cuidados e prevenção aos indivíduos serem integrados e centrados ao próprio paciente. Para tanto, os principais componentes relacionados são o diagnóstico precoce, acesso universal aos testes de sensibilidade e ao tratamento da doença, rastreamento dos contatos e de grupos em maior risco ou

vulnerabilidade e o suporte adequado aos pacientes durante o período de tratamento. O segundo pilar de atuação levanta a necessidade de políticas e sistemas de suporte a esses indivíduos, indicando a importância da participação da comunidade civil e de políticas públicas específicas no controle e prevenção da TB, como àquelas de proteção social ou outras que levem em consideração os determinantes da doença. O último ponto, de importante implementação para o alcance das metas da OMS, está associado a intensificação de pesquisas e da inovação, amparando a descoberta, desenvolvimento e uso de novas intervenções e estratégias no âmbito da TB (WHO, 2019a).

No ano de 2019, o Brasil diagnosticou um total de 73.864 casos novos de TB, representando uma taxa de incidência de 35 casos/ 100 mil habitantes (BRASIL, 2020). Desde de 2003, a TB é considerada uma doença prioritária na agenda do Ministério da Saúde, o que resultou em diversas ações para reduzir a morbimortalidade da doença no país. Dentre os principais esforços realizados podem ser destacados as intervenções para manter altas coberturas vacinais da BCG, ampliação da vigilância dos casos, a investigação e tratamento de indivíduos com infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* e a incorporação de novas tecnologias diagnósticas no Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2020; MELO et al., 2020).

Contudo, ainda existem muitas barreiras e desafios para o enfrentamento e controle da doença no país. Como demonstrado através dos indicadores epidemiológicos de casos por unidade federada, é possível identificar uma heterogeneidade em relação ao impacto da doença nas diferentes regiões. Assim, estados como Amazonas, Rio de Janeiro, Pará, Roraima, Acre, Pernambuco e outros, apresentam taxas de incidência e mortalidade consideravelmente acima da média nacional (BRASIL, 2020). Esses indicadores refletem as diferentes performances dos serviços de saúde e da qualidade do cuidado provido à população, exprimindo a realidade em um sistema de saúde que deveria atuar em conformidade com seus fundamentos em princípios de equidade, integralidade e universalidade (MELO et al., 2020; FLEURY; OUVÉNEY, 2008).

Circunscrito a todo esse cenário, está a tuberculose multidroga-resistente (TB-MDR) que com o passar dos anos se converteu de casos isolados a um risco para controle global da doença. A TB-MDR se caracteriza pela resistência de no mínimo dois dos principais medicamentos do tratamento da TB, ou seja, rifampicina e isoniazida (WHO, 2019a).

O alarde acerca da TB-MDR ocorre principalmente pelo crescente número de casos resistentes entre os casos novos de TB (MCBRYDE et al., 2017). Pondera-se que entre os anos de 2014 e 2015, houve um aumento de 20% de casos de TB resistente entre quatro dos 30 países com maior carga de TB no mundo (WHO, 2017a).

Estimativas da Organização Mundial da Saúde, para o ano de 2018, indicam a ocorrência de aproximadamente 390 mil casos de TB-MDR globalmente. Acredita-se, ainda, que 3,4% dos novos casos de TB e 18% dos casos tratados anteriormente tinham TB-MDR ou resistente à rifampicina (TB-RR) (WHO, 2019a).

Aproximadamente metade desses casos são encontrados na Índia, China e Federação Russa, sendo que entre 6,2 a 10% destes possuem a forma ainda grave da doença, denominada TB extensivamente resistente a medicamentos (XDR-TB) ou além, aos quais existe completa resistência a todos os medicamentos disponíveis para o tratamento (DHEDA et al., 2017; WHO, 2019a).

Em 2017, no Brasil, dos pacientes diagnosticados e que iniciaram tratamento para TB-MDR ou TB-RR, apenas 55,7% alcançaram a cura ou completaram o tratamento, 21,9% abandonaram o percurso terapêutico e 8,9% foram à óbito. Ao comparar com os desfechos nos casos novos de TB pulmonar com confirmação laboratorial, os mesmos alcançaram 71,9% de cura, valores consideravelmente acima daqueles aos quais apresentam a forma resistente da doença (BRASIL, 2020).

O adoecimento por TB- MDR pode ocorrer de formas distintas. A infecção denominada adquirida ocorre a partir do desenvolvimento do *Mycobacterium Tuberculosis* resistente após exposição às drogas anti-TB. Por outro lado, a infecção primária é desencadeada a partir do adoecimento pela transmissão do próprio *Mycobacterium Tuberculosis* resistente, sem necessariamente ter havido tratamento prévio. Ainda existe a ocorrência da resistência espontânea, ao qual o bacilo da doença desenvolve a resistência durante o processo de multiplicação micobacteriana. Apesar de divergentes, as duas primeiras formas são correlatas, pois apontam fragilidades dos serviços de saúde para o diagnóstico e tratamento da TB (KENDALL et al., 2017; WHO, 2019a).

Vale ressaltar que a forma primária ocorre por infecção pessoa-pessoa e exprime o maior risco de crescimento no número de casos da TB-MDR e como demonstrado por alguns estudos, existem indícios que esta condição esteja em amplo incremento no decorrer dos anos.

O impacto disso é significativo, pois abre possibilidades da TB-MDR substituir o patógeno atual de transmissão da TB e modificar drasticamente o cenário global de controle da doença (KENDALL et al., 2015; MCBRYDE et al., 2017).

A detecção da TB-MDR exige confirmação bacteriológica e testes de resistência a medicamentos, o que pode ser alcançado por intermédio de testes moleculares rápidos, métodos de cultura ou tecnologias de sequenciamento genético. No cenário brasileiro, foi evidenciado uma importante ampliação no acesso a exames para identificação da TB, haja vista que entre os anos de 2010 e 2018, foi observado uma ampliação na proporção de casos novos confirmados por critérios laboratoriais, resultado da realização de exames de baciloscopia de escarro, teste rápido molecular para TB (TRM-TB) ou da cultura (BRASIL, 2020).

Nesse sentido, é importante destacar que a aprovação do TRM-TB por meio da tecnologia GeneXpert® MTB/RIF ocorreu em 2010 pela OMS. Este é um teste de amplificação dos ácidos nucleicos utilizados para a detecção do DNA relativo ao *Mycobacterium Tuberculosis*, além da capacidade de identificar a presença de sequências genômicas das principais mutações responsáveis pela resistência à rifampicina (LIMA et al., 2017). O referido exame tem alta sensibilidade e especificidade, disponibilizando resultados em curto espaço de tempo, ajudando no diagnóstico oportuno dos casos (MECHAL et al., 2019). A implantação do TRM-TB no Sistema Único de Saúde (SUS) ocorreu em 2014, o que tem resultado em um aumento na notificação de casos da doença e na identificação de casos de TB-RR (BRASIL, 2020).

Entretanto, é importante considerar que esses testes nem sempre estão disponíveis à toda população, resultando em uma provável subnotificação de casos e um desconhecimento da real situação epidemiológica da doença no país (WHO, 2019a). Outrossim, o acesso ao diagnóstico adequado e em curto período de tempo é considerado como uma dos pontos cruciais para o próprio sucesso no tratamento, o que demanda equipamentos, aporte laboratorial e uma equipe de profissionais preparados para abordar a doença e seus procedimentos diagnósticos (OGA-OMENKA et al., 2020).

Em relação ao tratamento da TB-MDR, este requer o uso de medicamentos de segunda linha por um período de tempo entre 9 e 20 meses, ou seja, os pacientes são submetidos a tratamentos extensos, complexos, estigmatizantes e com utilização de fármacos de alto potencial tóxico que conseqüentemente levam a piores prognósticos e os gastos exorbitantes

do sistema público de saúde. De acordo com a OMS, os pacientes com TB-MDR chegam a despendar 20 vezes mais gastos financeiros se comparados aos pacientes com TB sensível (RAMMA et al., 2015; WHO, 2019a). Mesmo com o tratamento sendo gratuito pelo SUS, os gastos interligados podem ocasionar um forte impacto na renda familiar, reduzindo seu poder aquisitivo e suas condições de vida (WHO, 2017b).

Apesar dos importantes avanços alcançados na evidência de novos medicamentos e regimes terapêuticos para a TB-MDR, o acesso a um tratamento adequado para a TB-MDR nem sempre é equitativo a todos os indivíduos e no tempo oportuno (WHO, 2019b). Essas adversidades no tratamento ocasionam um aumento da morbidade, transmissão da doença, abandono de tratamento e desfechos desfavoráveis aos indivíduos (BOYD et al., 2017).

Para todos os países comprometidos com a Estratégia para o fim da TB e com a saúde e bem-estar de sua população, o controle e prevenção da TB-MDR é um aspecto crucial. Medidas que incrementem o acessibilidade ao tratamento da TB, ao acompanhamento longitudinal dos pacientes e famílias, a implementação de ações efetivas para reduzir o abandono ou falhas no tratamento e a expansão dos diagnósticos precoces de forma equitativa, são alguns dos pontos a serem investidos ininterruptamente (WHO, 2019a).

No decorrer dos anos, o Brasil alcançou sucessos consideráveis na tentativa de controlar e prevenir o avanço de casos resistentes no país. Os critérios diagnósticos ganharam evidências científicas, evitando imprecisões no estabelecimento de esquemas terapêuticos. Os esquemas padronizados de tratamento também evoluíram junto as principais descobertas no campo da pesquisa, o que permitiu a introdução de novos medicamentos com maior eficácia. Além disso, atualmente é recomendado o acompanhamento dos indivíduos com TB-MDR em ambiente ambulatorial com supervisão por meio do Tratamento Diretamente Supervisionado (TDO), sendo destacado ainda a necessidade de compartilhamento desta ação junto à atenção básica, reduzindo ainda mais as chances de abandono (BALLESTERO et al., 2020).

Apesar dos avanços alcançados, o mais recente Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil destaca a necessidade de superação dos determinantes sociais da saúde que influenciam o desenvolvimento e os desfechos de tratamento da TB-MDR. Elementos como a pobreza, baixo desenvolvimento humano, o incremento da equidade social e desenvolvimento de ações intersetoriais são enfatizados para o cenário brasileiro (BRASIL, 2019).

Dessa forma, analisar os fatores que influenciam o adoecimento e o sucesso no tratamento dos indivíduos acometidos pela TB-MDR sustenta-se como uma necessidade urgente no país. Alguns estudos já demonstram evidências de associação para a ocorrência e para o sucesso no tratamento da TB-MDR, como as condições socioeconômicas da população, o retratamento, histórico de tratamento anti-TB, presença de cavidades pulmonares, características individuais (sexo, idade, nível educacional), comportamentais (tabagismo, álcool, abuso de substâncias), clínicas (vírus da imunodeficiência humana – HIV, diabetes mellitus) e o acesso aos serviços de saúde resolutivos e a políticas de proteção social (BIRU; WOLDESEMAYAT, 2020; FENG et al., 2019; MATAMBO et al., 2020; MCQUAID et al., 2020).

Perante a importância desse objeto de investigação e a necessidade de evidências que possam embasar a aplicação de medidas de controle e prevenção da TB-MDR, principalmente considerando os pilares e componentes da Estratégia para o fim da TB, nos propusemos a analisar o cenário epidemiológico da doença, seus determinantes associados aos desfechos desfavoráveis de tratamento e os fatores relacionados ao adoecimento ou desenvolvimento da TB-MDR.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A presente revisão de literatura objetivou identificar fatores de risco e ou determinantes relacionados a TB-MDR, tendo foco principalmente no processo de adoecimento dos indivíduos. A elaboração da questão de pesquisa baseou-se na estratégia do acrônimo “PICO”, cujo significado consiste em Problema, Intervenção; Controle (ou comparação); Outcomes (desfecho de interesse). O Quadro 1 apresenta os componentes estabelecidos para a formulação da pesquisa científica.

Quadro 1 - Componentes da questão de pesquisa

Descrição	Acrônimo	Componentes da pesquisa
População	P	Casos de tuberculose
Intervenção	I	Fatores de risco para a TB-MDR
Comparação	C	Não se aplica
<i>Outcomes</i> (Desfecho)	O	Casos de TB-MDR

Fonte: elaborado pelo próprio autor, 2020

A partir da definição dos componentes formulou-se a seguinte questão de pesquisa: “Quais os fatores de risco para a tuberculose multidroga-resistência?”

Inicialmente, foram selecionadas as seguintes bases de dados: EMBASE (<http://www.embase.com>) e PUBMED (ncbi.nlm.nih.gov/pubmed).

Em seguida, realizou-se a consulta ao Medical Subject Heading (MeSH) e aos Descritores em Ciências da Saúde - DECS (decs.bvs.br), para seleção dos descritores: ‘Tuberculosis’; ‘Social Determinants of Health’; ‘Risk Factors’; ‘Socioeconomic Factors’; ‘Health Care Quality, Access, and Evaluation’; ‘Quality of Health Care’; ‘Tuberculosis, Multidrug-Resistant’.

Após a realização da busca na base de dados, foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão, conforme Quadro 3.

Quadro 2 - Estrutura da estratégia de busca, segundo descritores

Descrição	Acrônimo	Decs/ Mesh
População	P	Tuberculosis
		AND
Intervenção	I	Social Determinants of Health OR Risk Factors OR Socioeconomic Factors OR Health Care Quality, Access, and Evaluation OR Quality of Health Care
		AND
Outcomes (Desfecho)	O	Tuberculosis, Multidrug- Resistant

Fonte: elaborado pelo próprio autor, 2020

Quadro 3 - Critérios de inclusão e exclusão

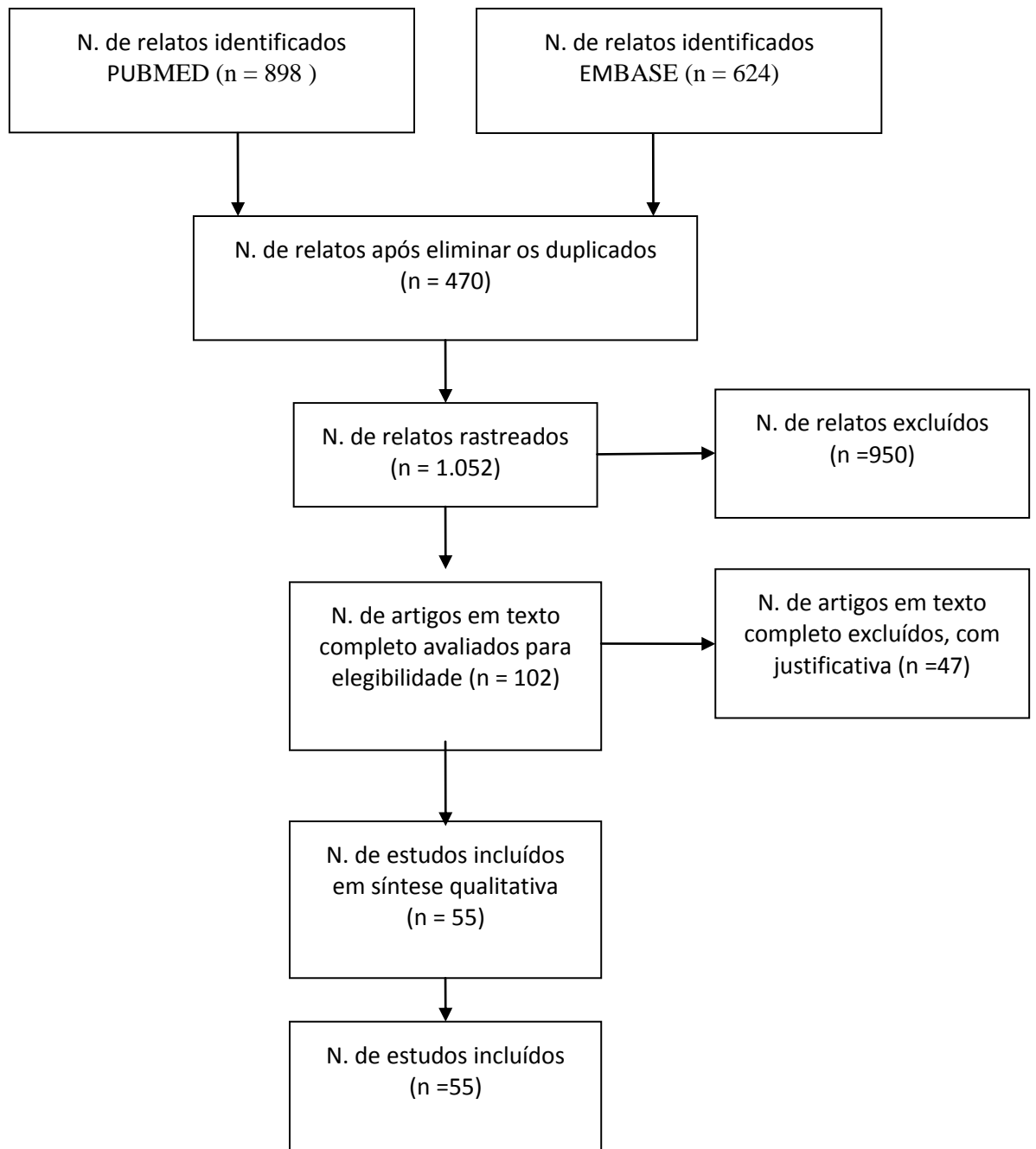
Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Responder aos objetivos desta pesquisa; ▪ Artigos publicados com texto na íntegra; ▪ Publicado no período de 2010 a junho de 2020; ▪ Estar nos idiomas português, inglês ou espanhol; ▪ Pesquisa realizada com seres humanos; ▪ Pesquisa com pessoas com idade superior a 14 anos de idade. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Não responder aos objetivos dessa pesquisa; ▪ Publicação de resumo, teses, dissertações e outros tipos de documentos; ▪ Publicado fora do período de 2010 a junho de 2020; ▪ Estar fora dos idiomas português, inglês ou espanhol; ▪ Pesquisa realizada com animais; ▪ Pesquisa com participantes com idade inferior a 14 anos de idade.

Fonte: elaborado pelo próprio autor, 2020

Posteriormente, foram selecionados artigos que apresentaram informações no título, resumo e palavras-chave relacionadas à questão de pesquisa principal. Para cada estudo que foi incluído ou excluído foi selecionado pelo menos um critério (Inclusão ou Exclusão).

Foi realizada a leitura na íntegra dos estudos selecionados com o objetivo de identificar e extrair dados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, bem como obter as respostas para as questões de busca formuladas. Foram encontrados 1.522 trabalhos, sendo que retirando os duplicados restaram 1.052. Após leitura de título e resumo permaneceram 102 artigos, sendo que com a leitura na íntegra dos trabalhos permaneceram no final 55 artigos para a extração dos dados. A Figura 1 apresenta o diagrama do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), que ilustra a dinâmica do processo de identificação e seleção dos artigos para análise.

Figura 1- Diagrama do processo de seleção dos artigos (2010- 2020)



Fonte: elaborado pelo próprio autor, 2020

Após a seleção dos estudos a serem incluídos revisão de literatura, foi elaborado o Quadro 4 com a sumarização dos mesmos, contendo o título do trabalho, autores e ano de publicação, população de estudo, tipo de estudo realizado, objetivos e principais resultados encontrados.

Quadro 4- Descrição dos estudos incluídos na revisão sistemática (2010-2020)

Título	Autores e Ano	População/ Amostra/Local	Tipo de Estudo	Objetivos do Estudo	Principais Resultados
Converging risk factors but no association between HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis in Kazakhstan	VAN DEN HOF et al., 2013	146.416 pacientes com tuberculose, coletados do registro eletrônico dos anos de 2007 a 2011.	Coorte retrospectiva.	Epidemiologia da poliquimioterapia resistência e HIV entre pacientes com tuberculose, e fatores de risco para TB-MDR.	A TB-MDR foi mais prevalente entre os pacientes que tinha falhado o tratamento anti-tuberculose anterior (56%), e entre aqueles que recaíram após tratamento bem sucedido (48%), e foi menor entre os novos pacientes (27%). A TB-MDR teve associação com pacientes moradores de rua, usuários de drogas e encarcerados.
Development of Multidrug Resistant Tuberculosis in Bangladesh: A Case-Control Study on Risk Factors	RIFAT et al., 2014	Incluídos 250 pacientes com TB-MDR como casos e 750 pacientes como controles. Os casos foram recrutados de todos os três hospitais do governo que tratam de TB-MDR em Bangladesh.	Caso-controle.	Determinar os fatores de risco para o desenvolvimento da tuberculose multirresistente em Bangladesh.	Pacientes com TB-MDR eram mais propensos a ser do sexo masculino, com idade entre 18 e 45 anos, uma ocupação em serviço ou trabalho comercial ou de transporte, fumantes, com histórico de abuso de substâncias ou diabetes tipo 2. Tratamento anterior para tuberculose foi considerado o maior risco fator para TB-MDR.
Primary Drug-Resistant Tuberculosis in Hanoi, Viet Nam: Present Status and Risk Factors	HANG et al., 2013	506 pacientes recém-diagnosticados com TB positiva para baciloscopia e cultura.	Estudo prospectivo	Estimar o status de drogas primárias anti-TB resistência, incluindo MDR, entre os recém-diagnosticados com TB. Investigar o papel dos fatores de	Dependendo do tipo de resistência a medicamentos, os fatores de risco associados à resistência a drogas mostraram uma variação e revelou aspectos complicados em uma grande cidade. Na análise

continua

				risco a cada um dos medicamentos de primeira linha.	multivariada revelaram que a idade, menos de 45 anos, vivendo em uma área urbana nova ou antiga, e sendo infectados com cepas de Beijing foram significativamente associados resistência a qualquer droga. Análises multivariadas revelaram que apenas a coinfeção pelo HIV significativamente associada à resistência
Rates and risk factors for drug resistance tuberculosis in Northeastern China	LIU et al., 2013	1012 casos de tuberculose, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2012 na cidade de Lianyungang, China.	Caso controle	Avaliar o padrão de resistência a drogas da TB e fatores de risco para TB-MDR.	A prevalência de TB-MDR foi de 4,2% em novos casos e 27,6% em casos tratados. No presente estudo, a taxa de resistência a qualquer droga foi semelhante em mulheres e homens, mas as mulheres eram mais prováveis ter TB-MDR do que os homens. TB- MDR foi maior naqueles com idade entre 28 e 54 anos. A associação entre a idade e o risco pode ter uma possível explicação com relação a adesão ao tratamento, já que os pacientes com 28 a 54 anos frequentemente ocupada por estudos, trabalho ou outras atividades diariamente, em contraste com o estilo de vida mais sedentário de pacientes idosos.
Drug resistance patterns of Mycobacterium	ABDELLA et al. 2015	79 casos de retratamento selecionados convenientemente.	Estudo transversal.	Avaliar o padrão de resistência a drogas e	No presente estudo, a maioria (90,9%) da TB-MDR, foi na

continua

tuberculosis complex and associated factors among retreatment cases around Jimma, Southwest Ethiopia	ABDELLA et al., 2015	Realizado entre março de 2012 e abril de 2013 em Jimma áreas, Sudoeste da Etiópia.		fatores associados entre os casos de retratamento na área de Jimma, sudoeste Etiópia.	faixa etária entre 15 e 44 anos. A alta frequência de TB-MDR entre os grupos etários jovens pode indicar a probabilidade de propagação da TB-MDR por causa da alta mobilidade dos jovens de lugar. O estudo indicou, altas taxas de TB-MDR entre falhas de tratamento (72,7%) que pode ser influenciada pela aquisição de resistência nas fases intensivas e de continuação de tratamento ou a taxa de infecção primária por TB-MDR. Além disso, o acesso relativamente alto a antibióticos não regulamentados na área urbana pode contribuir para o desenvolvimento e seleção de cepas de MDR resistentes a drogas. Não foi encontrado associação estatisticamente significativa entre TB-MDR e consumo de álcool e positividade para o HIV. No entanto, o consumo de álcool e o tratamento do HIV podem causar hepatotoxicidade concomitante que pode levar a uma inadequada adesão ao tratamento anti-TB.
First national survey of anti-tuberculosis drug resistance in Azerbaijan and risk factors analysis	ALIKHANOVA et al., 2014	Indivíduos com idade acima de 15 anos, que presume ter tuberculose pulmonar pelo menos dois espécimes de escarro.	Pesquisa transversal nacional conduzida em	Determinar padrões de resistência a drogas em pacientes pulmonares novos e previamente	Dos 789 pacientes (549 novos e 240 previamente tratados). 146 (61%) pacientes previamente tratados eram

continua

			2012–2013.	tratados tuberculose (TB) e explorar sua associação com características sociodemográficas e clínicas.	resistentes a qualquer droga anti-tuberculose. Uma história de tratamento prévio foi um fator de risco significativo para todos os tipos de resistência a droga. Entre aqueles que haviam sido tratados anteriormente, a falha do tratamento foi o maior fator de risco para TB-MDR (incluindo XDR-TB). De todos os fatores de risco sócio demográficos avaliados, apenas um fator, ou seja, ter uma história de encarceramento, foi significativamente associada à TB-MDR.
Risk factors for multidrug resistance among previously treated patients with tuberculosis in eastern China: a case–control study	CHEN et al., 2013	250 pacientes previamente tratados, diagnosticados com TB-MDR em cinco cidades da província de Zhejiang entre março de 2010 e agosto de 2011.	Caso controle.	Verificar os fatores de risco para TB-MDR nesta população particular na China.	98 casos e 83 controles foram identificados. A análise multivariada mostrou que uma duração do primeiro tratamento de mais de 8 meses, mais de três episódios anteriores de tratamento anti-TB (mais de 2 meses de tratamento contínuo um episódio), efeitos adversos da medicação anti-TB, e mais de três focos de TB no pulmão foram associados com TB-MDR em pacientes com TB previamente tratados. A baixa renda familiar foi marginalmente significativa na análise univariada. Resultados particulares de diagnóstico clínico, como mais de três focos de TB no pulmão, não

continua

					padronizados ou terapia irregular, e os efeitos adversos da medicação anti-TB, foram encontrados para ser associado com TB-MDR em pacientes com TB previamente tratados.
Risk Factors for Multidrug-Resistant Tuberculosis among Patients with Pulmonary Tuberculosis at the Central Chest Institute of Thailand	CHUCHOTTAWORN et al., 2015	Adultos com tuberculose pulmonar que receberam tratamento no Instituto Central de Tailândia (CCIT) entre janeiro de 2007 e dezembro de 2013.	Estudo retrospectivo de caso-controle.	Determinar o risco de fatores associados à TB-MDR entre pacientes com TB pulmonar.	Os fatores de risco para TB-MDR entre pacientes com TB pulmonar incluiu dois episódios de TB pulmonar prévia, duração da doença > 60 dias, escore de baciloscopia de escarro de +3 e presença de cavidades ou derrame pleural nas radiografias de tórax.
Multidrug-resistant tuberculosis and risk factors associated with its development: a retrospective study	ELMI et al., 2015	Os dados foram coletados de prontuários de todos os pacientes com TB-MDR registrados em cinco hospitais de referência na Malásia peninsular de janeiro de 2010 a abril de 2014. Os 105 casos foram confirmados por cultura de escarro positiva de Mycobacterium tuberculosis para TB-MDR e extensivamente resistentes a drogas (XDR) -TB. Como comparação, um total de 209 casos não-TB-MDR foram selecionados aleatoriamente como controles.	Caso controle	Determinar os fatores de risco associados ao desenvolvimento de pacientes com TB-MDR na Malásia peninsular.	A análise univariada mostrou diferenças significativas entre os grupos etários na TB-MDR. A frequência de TB-MDR foi maior em pacientes na faixa etária mais jovem (25 a 44 anos). Casos nesta faixa etária foram mais propensos a desenvolver TB-MDR. Neste estudo, os fatores de risco associados à TB-MDR que se mostraram estatisticamente significativos incluíram o status de imigrante, infecção por HIV, história prévia de tratamento para TB e alta carga bacteriana pelo esfregaço de BAAR. Um achado notável neste estudo foi que ser um imigrante estava associado à tuberculose multirresistente. A

continua

					maioria dos estrangeiros que se inscreveram neste estudo era de países do Sudeste Asiático, especificamente dos países vizinhos da Malásia. No leste da Malásia, foi relatado que mais de 24% dos novos casos de TB detectados surgiram de imigrantes. No presente estudo, foi observado que a infecção pelo HIV foi um preditor associado significativo para infecção por TB-MDR. Os pacientes infectados com o HIV eram 78% menos propensos a ter TB-MDR em comparação com os pacientes soronegativos para o HIV.
Drug resistance pattern and associated risk factors of tuberculosis patients in the central province of Iran	FARAZI et al., 2013	115 pacientes diagnosticados, de março de 2011 a setembro de 2012. Na província central do Irã.	Caso controle	Investigar as taxas de resistência a drogas de primeira linha para a tuberculose e determinar os fatores de risco relacionados à tuberculose resistente a múltiplas drogas.	O estudo revelou que houve associações significativas entre tratamento prévio, idade <45 anos, resultado positivo dos exames bacteriológicos no final do segundo mês e resultado positivo no final do terceiro mês. Os resultados mostram que cerca de 8% dos casos de TB em Arak são MDR TB. No entanto, não houve associação entre sexo, habitante, nacionalidade, contato próximo com TB, infecção pelo HIV.
Fatores associados à tuberculose resistente no Espírito Santo, Brasil.	FREGONA et al., 2017	Foram utilizados dados laboratoriais e de registro de casos de tuberculose – Sistema Nacional de Agravos de Notificação e	Estudo transversal	Analisar a prevalência e fatores associados à tuberculose resistente no Espírito Santo.	O estudo relata forte associação entre o número de tratamentos prévios para TB, tabagismo e cultura positiva no momento do

continua

		<p>Sistema para Tratamentos Especiais de Tuberculose.</p> <p>Os indivíduos foram classificados em resistentes e não resistentes, e comparados para variáveis sociodemográficas, clínicas e epidemiológicas.</p>			<p>diagnóstico com casos de TB resistente. Mostram que casos de recidiva da doença tem o dobro da razão de chances de ocorrência de resistência em relação ao retratamento por reingresso após abandono. Esse fato pode ser explicado pelo maior tempo de contato com fármacos antituberculose. Há forte associação entre tabagismo e recidiva da TB. Estudo consistente mostrou que fumantes tem 2,5 vezes mais chances de recidiva que os não fumantes. Ademais, entre os casos resistentes, 45% nunca haviam sido tratados para TB.</p>
<p>Pattern of prevalence, risk factors and treatment outcomes among Egyptian patients with multidrug resistant tuberculosis</p>	<p>IBRAHIM et al., 2017</p>	<p>577 pacientes com TB-MDR internados em hospitais no período entre janeiro de 2006 e agosto de 2015.</p>	<p>Estudo retrospectivo multicêntrico, observacional e hospitalar.</p>	<p>Detectar o padrão de prevalência, fatores de risco e desfechos do tratamento entre pacientes tuberculose multirresistente (TB-MDR), previamente ou atualmente internada em diferentes sanatórios torácicos no Egito.</p>	<p>No presente estudo, os pacientes desempregados foram 44,5% os pacientes empregados foram 55,5%. O estudo refere que provavelmente pacientes empregados são mais propensos ao estresse físico, portanto mais propensos ao cuidado inadequado. Os homens constituíram 75,9% enquanto as mulheres representaram 24,1%. A comorbidade mais comum associada à TBMR foi a diabetes representando por doenças torácicas crônicas 18,2% eram diabéticos, 2,6% tinham HCV e 14,4%</p>

continua

					apresentavam doenças torácicas crônicas. A resistência adquirida foi de 96,4% e a resistência primária foi de 3,6%. O destino do tratamento com TB-MDR foi o seguinte: os casos curados eram 300 (52%), os pacientes inadimplentes tinham 54 (9,4%), falha do tratamento foi de 17 casos (2,9%), 52 casos (9%) completaram seus tratamentos, 96 casos (16,6%) ainda estavam em tratamento e 57 casos (9,9%) morreram. Sendo o surgimento da TB-MDR grave problema de saúde pública em potencial no Egito.
Risk factors that may be driving the emergence of drug resistance in tuberculosis patients treated in Yangon, Myanmar	KHAN et al., 2017	404 pacientes de TB.	Retrospectiva descritiva transversal	Investigar o comportamento de procura de cuidados de saúde, conhecimento e tratamento de pacientes com tuberculose em Mianmar - que está enfrentando epidemia de tuberculose resistente a medicamentos e identificar fatores que podem aumentar o risco de aparecimento de tuberculose resistente a medicamentos.	Dos 404 pacientes de TB selecionados para participar do estudo, 11 haviam morrido desde o diagnóstico, em 393 pacientes sendo incluídos na análise final. Os resultados indicam que uma alta proporção de pacientes (16%; IC95% = 13 ± 20) não tiveram um suporte de tratamento designado para melhorar adesão à medicação, sendo os homens mais propensos a não terem apoio no tratamento atribuído. Um terço dos pacientes com TB não tinha os resultados dos testes de HIV registrados nos registros dos distritos. No presente estudo,

continua

					8% (6 ± 11) dos pacientes com tuberculose tinham diabetes confirmado. A maioria pacientes tinham algum conhecimento sobre a transmissão da tuberculose e as consequências falta de tratamento. Entretanto, 5% (3 ± 8) afirmaram que faltam tomar medicamentos para tuberculose pelo menos uma vez por semana, e os pacientes sem conhecimento das consequências do mais propensos a perder doses.
Factors associated with primary transmission of multidrug-resistant tuberculosis compared with healthy controls in Henan Province, China	Li et al., 2015	146 pares de participantes foram recrutados. O estudo foi realizado de julho de 2013 a junho de 2014.	Caso-controle.	Identificar os fatores associados à transmissão de TB-MDR na província de Henan, onde o número de novos pacientes com TB é o segundo maior da China.	Os resultados deste estudo mostraram que ser solteiro, ter baixa renda, ter estresse mental, falta de seguro médico e sofrer de uma doença debilitante crônica eram fatores de risco potenciais associados à tuberculose multirresistente primária. Entretanto, fatores de risco de transmissão nasocomial e contato próximo não foram encontrados. Este estudo descobriu que aqueles que tinham alta pressão de vida estresse foram mais propensos a serem pacientes com TB-MDR primária, o que não foi mostrado em estudos anteriores sobre TB-MDR. Ademais, o fato de que os fatores de risco associados à TB em geral não

continua

					são muito diferentes dos fatores de risco associados a TB-MDR, talvez porque a TB-MDR primária seja um dos subgrupos de TB.
Multidrug resistant tuberculosis: prevalence and risk factors in districts of metema and west armachiho, Northwest Ethiopia	MEKONNEN et al., 2015	124 pacientes com TB pulmonar, entre 01 de fevereiro e 25 de junho de 2014.	Estudo transversal.	Avaliar a prevalência de TB-MDR e fatores de risco associados nos distritos de Armamiho e Metema, no norte de Gondar.	História do anterior tratamento foi o único fator de risco significativamente associado com TB-MDR. Mesmo assim, este estudo explorou que a história do tratamento é o único fator de risco para aquisição de MDR, entretanto, várias evidências afirmaram que fatores incluindo HIV / AIDS, superlotação, tabagismo, oportunismo infecção, falta de cumprimento do programa DOTS, são também os potenciais fatores de risco que atribuem a infecção por TB-MDR.
Previous treatment, sputum-smear nonconversion, and suburban living: The risk factors of multidrugresistant tuberculosis among Malaysians	MOHD SHARIFF et al., 2016	150 pacientes com tuberculose que receberam tratamento de abril de 2013 a abril de 2014.	Caso-controle.	Investigar os fatores que contribuem para a ocorrência de tuberculose multirresistente entre pacientes com tuberculose na Malásia.	O estudo revela que indivíduos vivendo em áreas suburbanas, com baciloscopia positiva no 2º mês de tratamento, tratamento anterior, são fatores que contribuem de forma independente para a ocorrência de tuberculose multirresistente. Foi encontrada uma relação significativa entre a área de vida dos pacientes e a tuberculose multirresistente, devido a uma relação indireta

continua

					com sua exposição a imigrantes na comunidade e no local de trabalho. Outro fator que foi encontrado para ter uma associação significativa com a ocorrência de TB-MDR é o estado civil dos pacientes. Verificou-se que pacientes com TB que são solteiros são três vezes mais propensos a se tornar TB-MDR do que aqueles que são casados. Sendo os solteiros mais vulneráveis e com comportamentos de alto risco, como abuso de drogas, tabagismo, infecções por HIV e consumo de álcool, que também têm impacto na adesão ao tratamento.
Drug-resistant tuberculosis in Israel: risk factors and treatment outcomes	MOR et al., 2014	Todos os casos diagnosticados com TB em Israel, com idade de acima de 18 anos entre os anos de 1999 e 2010. Sendo um total de 4652 pacientes.	Estudo retrospectivo.	Delinear a magnitude da resistência aos medicamentos TB em Israel, descrever os resultados do tratamento e identificar os fatores de risco.	Neste estudo, os pacientes cujos isolados eram resistentes a pelo menos um medicamento de primeira linha eram mais propensos do que os pacientes com isolados suscetíveis a serem do sexo masculino com idade entre 30 e 59 anos. Eles também eram mais propensos a se originar de outros países além de Israel (especialmente a FSU), serem migrantes que ficaram em Israel por períodos mais longos, têm TB pulmonar, são co-infectados pelo HIV e demonstram positividade de escarro, foram fatores que

continua

					prediziam resistência a pelo menos um medicamento de primeira linha.
Multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis and associated risk factors in Oromia Region of Ethiopia	MULISA et al., 2015	439 indivíduos com tuberculose multirresistente durante o período de estudo.	Caso-controle.	Determinar os fatores de risco para tuberculose (TB) causada por poliquimioterapia Mycobacterium tuberculosis resistente (TB-MDR) na região de Oromia, Etiópia	Dos 439 casos suspeitos de TB-MDR, 265 tiveram infecção confirmada por M. tuberculosis, dos quais 88 (33%) tinham TB-MDR confirmada por laboratório. Mais de dois terços (65%) tinham entre 18 e 39 anos de idade. Na análise multivariada, uma ocupação da agricultura, histórico de contato conhecido da TB, uso de álcool, infecção pelo HIV, histórico prévio de TB conhecido e o resultado anterior do tratamento de TB foram preditores de TB-MDR. Fatores sociodemográficos como sexo, idade avançada (45-64 anos) e estado civil não se correlacionaram com a ocorrência de TB-MDR na região de Oromia. De particular interesse, mais de 40% dos casos de TB-MDR foram mulheres e mulheres em idade reprodutiva.
Risk factors for multidrug resistant tuberculosis patients in Amhara National Regional State.	MULU et al., 2015	Um total de 358 amostras foi calculado. No entanto, apenas 306 (153 casos e 153 controles) pacientes com TB se voluntariaram e participaram o estudo.	Caso-controle.	Determinar os fatores de risco de pacientes com TB-MDR no Estado Regional de Amhara, Etiópia.	Falha no tratamento da TB, cavitação na radiografia de tórax, contato com pacientes com TB-MDR e baixo nível socioeconômico foram importantes fatores de risco para o desenvolvimento

continua

					da TB -MDR. No presente estudo, o consumo de álcool também foi do fator de risco para o desenvolvimento de TB-MDR. Podendo estar associado ao seu papel significativo para o padrão e taxa de falha entre os novos casos de TB. O HIV não teve associação com TB -MDR neste estudo. Portanto, adesão estrita à terapia diretamente observada, o manejo de pacientes com TB e o aconselhamento sobre o valor dos nutrientes são úteis para controlar a disseminação da TB-MDR.
Acquired and Transmitted Multidrug Resistant Tuberculosis: The Role of Social Determinants	ODONE et al., 2016	A população do estudo compreendeu pacientes com TB > 16 anos em todos os centros de saúde de 23 distritos urbanos e seus contatos domiciliares.	Estudo de coorte prospectivo de pacientes com TB e seus contatos domiciliares em Lima, Peru.	Identificar os fatores de risco associados à resistência adquirida e transmitida, respectivamente.	Neste estudo, pacientes com maior status socioeconômico (SES) tiveram um risco três vezes maior de transmissão de resistência em comparação com aqueles com menor SES quando a resistência adquirida serviu como o ponto de base. A qualidade da habitação mediada pelo maior impacto como fator de risco.
Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors	SKRAHINA et al., 2013	1420 pacientes com tuberculose (TB).	Caso controle.	Avaliar o problema da tuberculose multirresistente (TB-MDR) em toda a Bielorrússia e investigar os fatores de risco associados.	No presente estudo, além de um histórico de tratamento prévio de TB e idade jovem, vários fatores independentemente associados com a TB-MDR foram identificados. Por exemplo, os casos de tuberculose HIV-

continua

					positivos foram encontrados para ter um risco significativamente maior de TB-MDR do que os seus homólogos HIV-negativos. Os achados de TB-MDR foram encontrados em 32,3% e 75,6% dos pacientes novos e previamente tratados, respectivamente, e, 11,9% dos 612 pacientes com TB-MDR apresentavam TB extensivamente resistente a medicamentos (XDR-TB).
Risk factors of multi-drug-resistant tuberculosis in Bangladeshi population: a case control study	FLORA et al., 2013	136 casos de tuberculose resistentes a múltiplas drogas, comprovados em cultura, e 152 pacientes com tuberculose curada foram entrevistados.	Caso controle.	Estimar a contribuição de fatores de risco individuais em influenciar o desenvolvimento da TB-MDR.	O estudo aponta que a probabilidade de TB-MDR diminuiu com o aumento da idade após a idade de 40 anos. Status educacional, ocupação, média mensal renda familiar e status de moradia foram considerados variáveis socioeconômicas e nenhuma delas variou entre casos e controles. Uma diminuição na proporção de TB-MDR foi observada com a melhoria do status educacional. No Bangladesh, a maior proporção de casos de TB-MDR (61,2%) estavam em ocupações como agricultura, produção e transporte. Ademais, o estudo refere que não houve diferença significativa observada no nível de renda entre casos e controles em Bangladesh.

continua

Initial Drug Resistance Pattern Among Pulmonary Tuberculosis Patients	GUPTA e al., 2013	185 recém diagnosticados pacientes com tuberculose pulmonar, de ambos os sexos e entre a faixa etária de 12 a 65 anos.	Estudo transversal	Determinar o padrão inicial de resistência medicamentosa entre os pacientes com tuberculose pulmonar registrados no Programa Nacional Revisado de Controle da Tuberculose.	Um total de 185 pacientes recém-diagnosticados com tuberculose pulmonar foram recrutados, dos quais 58,4% eram do sexo masculino e 41,6% do sexo feminino. A faixa etária mais frequente no presente estudo foi de 21 a 30 anos, com 36,7% de pacientes, seguidos de 26,4% na faixa etária <21 anos. A idade média (\pm DP) da população do estudo foi de 29 (\pm 12) anos. Maioria dos pacientes eram muçulmanos (53,5%). A maioria dos pacientes (78,9%) pertencia ao grupo de baixa renda superior. Verificou-se que a maioria dos pacientes era não-vegetariana (69,1%) e 60,4% eram fumantes.
Prevalence and Factors Associated with Multidrug-Resistant Tuberculosis at Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand	JITMUANG et al., 2015	188 sujeitos foi incluído no estudo, diagnosticados clinicamente e confirmados com tuberculose (TB) no Hospital Siriraj de 2010 a 2012.	caso-controle retrospectivo	Determinar a prevalência e os fatores associados à tuberculose multirresistente (TB-MDR) no Hospital Siriraj, em Bangkok, Tailândia.	A prevalência de TB-MDR foi de 2,6%. As co-morbidades dos sujeitos do estudo incluíram diabetes mellitus (16,5%), infecção pelo HIV (16%) e câncer (5,9%). A TB-MDR foi significativamente associada a pacientes com idade <65 anos, aqueles com história prévia de TB, com co-infecção por HIV e aqueles que beberam álcool. O estudo aponta que pacientes com recidiva da TB dentro de 1-2 anos após o término do tratamento têm maior risco de resistência a drogas. Ter um

continua

					histórico anterior de TB foi associado à TB-MDR e desfechos desfavoráveis no estudo.
Determinants of multidrug-resistant tuberculosis in Henan province in China: a case control study	ZHANG et al., 2016	287 casos e 291 controles na província de Henan, na China.	Caso controle.	Descrever as características e os fatores de risco associados à TB-MDR.	Este estudo mostrou que entre os casos de TB-MDR que eram inadimplentes no tratamento de primeira linha contra a tuberculose, 62,5% eram do sexo masculino tendo um risco aumentado para o desenvolvimento de TB-MDR. O estudo identificou o estigma social como fatores de risco para TB-MDR na China. O principal fator relacionado ao paciente que prediz o a ocorrência de TB-MDR é a não adesão a medicamentos. Desenvolvido a erros no gerenciamento da TB, como o uso de um único droga para tratar a tuberculose, a adição de uma única droga a uma falha, a incapacidade de identificar a resistência preexistente, o início de um regime inadequado usando anti-linha de primeira linha drogas tuberculosas e variações na biodisponibilidade de medicamentos anti-TB para predispor o paciente ao desenvolvimento de TB-MDR.
Risk factors for multidrug-resistant	WORKICHO et al., 2017	90 casos e 90 controles foram incluídos no estudo. No período	Caso controle	Identificar os fatores de risco para TBMR em	A idade dos pacientes, história de tratamento anterior e morar

continua

tuberculosis among tuberculosis patients: a case-control study		de março a abril de 2011.		pacientes com tuberculose.	em uma casa com apenas um quarto eram fortes indicadores de TB-MDR; enquanto a infecção pelo HIV teve uma associação, mas de menor significância estatística. Entre os fatores sociodemográficos, apenas a idade dos entrevistados e o número de cômodos no domicílio foram significativamente associados à ocorrência de TB-MDR. Os participantes do estudo cuja idade era ≤ 30 anos tinham sete vezes mais probabilidade de ter TB-MDR em comparação com aqueles cuja idade era > 30 anos. O estudo não mostrou associação entre sexo e TB-MDR.
Drug Resistance Profiles of Mycobacterium tuberculosis Complex and Factors Associated with Drug Resistance in the Northwest and Southwest Regions of Cameroon	MERIKI et al., 2013	Participantes elegíveis (com idade ≥ 18 anos) foram recrutados para este estudo. Um total de 2001 pacientes, entre outubro de 2010 e junho de 2012.	Estudo transversal.	Investigar os perfis de resistência a medicamentos anti-TB e o impacto de fatores socioeconômicos e comportamentais na prevalência de TB e resistência a drogas em duas regiões de Camarões..	No presente estudo, enquanto as mulheres eram mais infectadas do que os homens na faixa etária de 18 a 29 anos (63,4% mulheres versus 36,4% homens, os homens dominavam na faixa etária de 30 a 45 anos (55,5% homens versus 44,5% mulheres). Porém, não houve diferença significativa entre homens e mulheres na faixa etária > 45 anos (47,8% homens versus 52,2% mulheres). Uma maior incidência de TB no sexo feminino entre as idades de 18

continua

					- 29 anos pode ser atribuído à alta prevalência de HIV, um fator modulador da TB com mais mulheres sendo infectadas nesta idade precoce. Este estudo não demonstrou uma associação significativa entre a ocorrência de TB ou a resistência aos medicamentos e o nível de renda, situação educacional ou estado civil. No entanto, o alto nível de educação e o nível de baixa renda tiveram mais casos de TB. O estudo apresentou mais da metade dos participantes ser coinfestado pelo HIV, um importante fator de risco subjacente pode ser responsável por essa alta taxa.
Molecular characterization of pre-extensive drug resistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i> in Northeast Brazil.	CAMPELO et al., 2020	Os participantes do estudo foram recrutados no Hospital Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes em Fortaleza, Brazil	Estudo de caso-controle prospectivo	Este estudo investigou os fatores de risco associados à tuberculose resistente a medicamentos (DR-TB) e identificou o fenótipo de resistência a medicamentos e mutações que conferem resistência.	Ser do sexo feminino, ter diabetes, história de TB prévia e número de contatos intradomiciliares foram os principais fatores de risco identificados para a resistência.
Drug Resistance Characteristics of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Isolates From Patients With Tuberculosis to 12	WU et al., 2019	Este estudo foi realizado no Hospital Pulmonar de Xangai, afiliado à Escola de Medicina da Universidade de Tongji.	Estudo transversal	O objetivo do estudo foi atualizar as características de resistência a medicamentos de isolados clínicos	Foi encontrado uma proporção maior de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> / TB- MDR.entre os casos retratados do que os casos tratados novos..

continua

Antituberculous Drugs in China.					
Epidemiology of drug-resistant tuberculosis in Chongqing, China: A retrospective observational study from 2010 to 2017.	WU et al., 2019	Estudo incluiu os casos de MDR / RR-TB de 2010 a 2017 em Chongqing. As informações dos casos de TB- MDR/RR vieram do sistema nacional de vigilância eletrônica de TB.	Retrospectiva observacional	Explorar a tendência do TB- MDR/RR e as mudanças nos padrões de resistência aos medicamentos	Foi evidenciado uma disparidade regional e o alto risco de TB- MDR/RR em idosos e agricultores.
Drug resistance and epidemiology characteristics of multidrug-resistant tuberculosis patients in 17 provinces of China.	LU et al., 2019	O estudo foi realizado em 22 hospitais terciários ou hospitais especializados de TB em 17 províncias da China. Foram selecionados os pacientes com TB- MDR.	Estudo coorte prospectivo	O estudo foi conduzido nacionalmente na China analisando características dos pacientes com TB- MDR	Os níveis socioeconômicos da população e os locais de diagnóstico, como centros hospitalares ou amulatorias, estavam relacionado com a ocorrência dos casos da doença.
Transmissibility and potential for disease progression of drug resistant Mycobacterium tuberculosis: prospective cohort study	BECERRA et al., 2019	População de 106 centros distritais de saúde em Lima, Peru entre Setembro de 2009 e setembro de 2012.	Estudo de coorte prospectivo	O objetivo foi medir a associação entre resistência e o risco de infecção e doença por TB entre os contatos domiciliares de pacientes com TB pulmonar.	Os contatos domiciliares expostos a pacientes com TB- MDR. apresentaram um risco 8% maior ao final do acompanhamento, em comparação com os contatos domiciliares de pacientes com TB sensível..
High prevalence of DR-TB (drug-resistant tuberculosis): An Indicator of public health negligence	MASOOD et al., 2019	Registros de pacientes com TB resistente de janeiro de 2013 a dezembro de 2017 em um hospital do setor público em Karachi, Paquistão.	Estudo de coorte retrospectivo	Analisar padrões de resistência na população em estudo e fatores relacionados.	Não foi encontrada associação com o gênero, idade, ano de ocorrência ou histórico de tratamento anterior.
Socio-demographic Profile of MDR-TB and XDR-TB Patients Admitted in DR-TB Centre, North India.	GIRI et al., 2019	Casos de TB- MDR e TB- XDR em Bihar, Índia.	Estudo de coorte retrospectivo	Identificar o perfil socioeconômico dos pacientes com TB- MDR e TB- XDR.	Os casos foram mais prevalentes entre homens e com idade entre 15 e 25 anos.

continua

Prevalence and factors associated with multidrug/rifampicin resistant tuberculosis among suspected drug resistant tuberculosis patients in Botswana.	TEMBO; MALANGU, 2019	Revisão dos prontuários médicos de pacientes suspeitos de resistência entre 2013 e 2014.	Uma coorte retrospectiva	Investigar a prevalência e fatores associados com casos resistentes da TB.	Ter recebido tratamento anterior para TB e exames de cultura positivos esteve associado aos casos resistentes.
Prevalence of drug-resistant tuberculosis in Zimbabwe: A health facility-based cross-sectional survey.	TIMIRE et al., 2019	Utilizar dados baseados em unidades de saúde do Zimbábue.	Pesquisa transversal	Determinar a prevalência de casos resistentes.	Os riscos evidenciados apontam para o tratamento prévio, HIV positivo, viajar para outros países por mais de um mês, idade superior à 15 anos. Ter uma educação secundária foi um aspecto protetor.
Burden of multidrug-resistant tuberculosis in England: a focus on prevalent cases.	LALOR et al., 2019	Casos notificados de TB resistente entre 2010 e 2014 na Inglaterra.	Coorte retrospectiva.	Identificar fatores relacionados à resistência.	Os estrangeiros foram mais prevalentes na ocorrência dos casos de resistência.
A nationwide study of multidrug-resistant tuberculosis in Portugal 2014-2017 using epidemiological and molecular clustering analyses.	OLIVEIRA et al., 2019	Foram coletados dados de notificação dos casos de TB resistente em Portugal.	Coorte retrospectiva	Conduzir um estudo detalhado sobre os casos de TB resistente.	A transmissão da doença foi em sua maioria local e a maioria dos casos foi identificado em pessoas nascidas em Portugal.
High prevalence of multidrug resistant tuberculosis in people living with HIV in Western India.	SALDANHA et al., 2019	Estudo realizado em hospitais terciários na Índia	Estudo transversal	Determinar a prevalência da TB resistente em pessoas vivendo com HIV e fatores de risco relacionados.	Os casos de retratamento foram os únicos em maior risco para a ocorrência da doença
Multidrug-resistant tuberculosis outbreak associated with poor	OKETHWANGU et al., 2019	Estudo realizado em Uganda com os registros dos pacientes com confirmação laboratorial de TB-	Coorte retrospectiva	Identificar os riscos associados a TB- MDR	Características como ser homem, possuir mais de 18 anos, ter iniciado o tratamento

continua

treatment adherence and delayed treatment: Arua District, Uganda, 2013-2017.		MDR			mais de 15 meses após o início dos sintomas, apresentar abandono de tratamento anteriores, foram mais afetados pela TB- MDR
Assessment of the risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis in Sudan: a case-control study.	ELDUMA et al., 2019	Os casos foram pacientes recém diagnosticados com TB- MDR e os controles foram aqueles que responderam adequadamente ao tratamento de medicamentos de primeira linha da TB no Sudão	Estudo de caso-control	Identificar os fatores de risco para TB- MDR	Histórico de tratamento anterior da TB, ter contato com pacientes de TB- MDR, baixo índice de massa corporal e uso de cigarro foram fatores associados a TB- MDR
Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in northwest Ethiopia: A case-control study.	ALENE et al., 2019	Os casos foram constituídos de pessoas diagnosticados com TB- MDR e os controles foram aqueles com TB sensível na Etiópia	Estudo de caso-control	Descrever as características dos pacientes e os seus fatores de risco para TB- MDR	O histórico de tratamento anterior, baixo nível educacional, ter mais de 20 anos e apresentar HIV estiveram relacionados aos desfecho em questão
Drug resistance profile of Mycobacterium tuberculosis and predictors associated with the development of drug resistance.	HAMEED et al., 2019	Indivíduos foram selecionados a partir de exames de cultura com testes de sensibilidade entre 2011 e 2013 no Paquistão	Estudo transversal	Identificar a incidência e preditores para a ocorrência da TB resistente	Os preditores para a resistência estiveram relacionados a idade entre 18 e 45 anos, tratamento anterior para TB, residência em locais rurais, possuir um cônjuge e estar desempregado.
Knowledge and practice of health workers about control and prevention of multidrug-resistant tuberculosis in referral hospitals, Ethiopia: a cross-sectional study.	ALENE et al., 2019	Estudo realizado na Etiópia com a seleção randômica dos profissionais da saúde de um hospital de referência	Estudo transversal	O objetivo do estudo foi avaliar o conhecimento e as práticas de profissionais da saúde acerca do controle e prevenção dos casos de TB- MDR	O estudo mostrou um baixo conhecimento dos profissionais acerca do manejo e prevenção dos casos de TB- MDR, demonstrando a necessidade de maior investimento na preparação desses profissionais
Clinical risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB)	BAYA et al., 2019	Pacientes com TB-MDR admitidos ao Hospital Universitário de Bamako em Mali	Estudo transversal	Determinar os fatores clínicos relacionados a TB-MDR	Possuir menos de 40 anos, tratamento anterior, falhas no tratamento da TB, baciloscopia de escarro com alta carga

continua

in Mali.					bacilar e histórico de contato com pacientes com TB-MDR foram fatores relacionados a doença
Prevalence and risk factors of multidrug-resistant tuberculosis in Cubal, Angola: a prospective cohort study.	AZNAR et al., 2019	Pacientes na República de Angola com idade superior a 16 anos com diagnóstico de TB pulmonar foram selecionados para o estudo	Estudo transversal	Identificar o perfil epidemiológico dos casos de TB-MDR	A maioria dos casos de TB-MDR esteve relacionado a presença de tratamentos anteriores, ser do sexo masculino, presença de espessamento pleural
Transmission of multidrug-resistant tuberculosis in Shanghai: roles of residential status.	GE et al., 2018	Estudo coletou dados populacionais em Shanghai entre 2009 e 2012	Estudo de coorte populacional	Examinar os diferentes papéis desempenhados pelos migrantes e residentes permanentes na transmissão de TB-MDR	Residentes permanentes apresentaram maior risco para o adoecimento, sugerindo uma transmissão interna do patógeno
Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis among tuberculosis patients in Serbia: a case-control study.	STOSIC et al., 2018	Pacientes com TB-MDR e sem a presença da doença foram considerados como casos e controles na Sérvia	Estudo de caso-controle	Identificar fatores relacionados a TB-MDR	A renda familiar, abandonar tratamento, sentimento de tristeza e de estigma, utilizar sedativos e apresentar doença pulmonar obstrutiva crônica foram fatores de risco para TB-MDR
Predictor of multidrug resistant tuberculosis in southwestern part of Ethiopia: a case control study.	GOBENA et al., 2018	Os casos foram compostos por casos de TB resistente e os controles foram de indivíduos curados pela TB na Etiópia	Estudo de caso-controle não pareado	Identificar os fatores relacionados à casos de TB resistente	Contato com pessoas diagnosticadas com a doença, falta de instruções acerca do tratamento, interrupção do tratametno com drogas de primeira linha da TB, possuir háito de consumo de bebidas alcólicas foram fatores relacionados a resistência
Factors associated with the drug-resistant	JACOBS et al., 2018	Uso de registros de casos notificados de TB resistente nos	Estudo ecológico	Identificar condições de saúde, características	Homens, pretos, com idade entre 15 e 59 anos, possuir

continua

tuberculosis incidence rate in Brazil.		municípios brasileiros		demográficas e socioeconômicas e fatores individuais relacionados a TB resistente	tratamentos anteriores da TB, municípios com menor Índice de Desenvolvimento Humano e Coeficiente de Gini estiveram relacionados aos casos resistentes
Risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in a tertiary armed force referral and teaching hospital, Ethiopia.	DEMILE et al., 2018	Estudo conduzido na Etiópia em hospital terciário entre 2014 e 2015 que foram diagnosticados com TB	Estudo transversal	Identificar fatores relacionados a prevalência dos casos de TB-MDR	O histórico de tratamento anterior da TB e possuir HIV positivo foram preditores da TB-MDR
Risk factors for the occurrence of multidrug-resistant tuberculosis among patients undergoing multidrug-resistant tuberculosis treatment in East Shoa, Ethiopia.	DESISSA et al., 2018	Pacientes com TB-MDR positivo e sem a doença foram considerados os casos e controles respectivamente	Estudo de caso-controle	Analisar os fatores de risco em potencial para o adoecimento pela TB-MDR	Indivíduos com tratamento anterior da TB, ter contato com pacientes diagnosticados com a doença, viver em zona rural, histórico de consumo de álcool e aqueles desempregados estiveram relacionados a TB-MDR
Alarming levels of multidrug-resistant tuberculosis in Ukraine: results from the first national survey.	PAVLENKO et al., 2018	Indivíduos diagnosticados com TB na Ucrânia	Estudo transversal	Analisar a prevalência dos casos de TB-MDR e seus fatores de risco associados	As chances de ocorrência da TB-MDR foram maiores em pessoas mais jovens, mulheres, ser de grupos populacionais com piores condições socioeconômicas e apresentar HIV positivo
Spatial clustering of drug-resistant tuberculosis in Hlabisa subdistrict, KwaZulu-Natal, 2011-2015.	SMITH et al., 2018	Dados de casos resistentes na zona rural de KwaZulu-Natal na África	Estudo transversal	Analisar as variações espaciais para a ocorrência de TB resistente	Regiões com alta densidade populacional e elevada prevalência de pessoas vivendo com HIV
Drug resistant tuberculosis in Saudi	AL AMMARI et al., 2018	Foram utilizados dados registrados de casos de TB do	Estudo de coorte	Identificar as taxas de ocorrência da TB	Pessoas mais jovens, do gênero feminino, com histórico

continua

Arabia: an analysis of surveillance data 2014-2015.		Programa Nacional de Controle da TB na Arábia Saudita entre 2014 e 2015	retrospectiva	resistente	anterior da doença e que apresentaram falência renal tiveram maior risco para desenvolver a TB resistente
---	--	---	---------------	------------	---

Fonte: elaborado pelo autor, 2020

2.1 Análise dos resultados da revisão de literatura e as lacunas de conhecimento

De acordo com o resultado da revisão da literatura, identificamos determinantes para o adoecimento da TB-MDR, tanto no cenário nacional, como internacional. No decorrer da revisão, ora apresentada, foi possível evidenciar a escassez de estudos que analisam os fatores de risco para a TB-MDR no cenário nacional. Grande parte das evidências foram apresentadas em cenários com maior incidência da TB-MDR no mundo, como China, Índia e países do Leste Europeu.

A revisão demonstrou que os determinantes para a TB-MDR variam de acordo com as diferentes regiões do mundo, evidenciando uma possível singularidade dos fatores para cada população específica. Isso pode estar relacionado as diferentes condições socioeconômicas, culturais e de contexto de vida das pessoas, ressaltando a importância de considerar um amplo espectro de determinantes da TB para seu respectivo controle e prevenção.

O nível socioeconômico dos indivíduos apresentou associação em alguns cenários de estudo, indicando inclusive, que pessoas em maior estado de vulnerabilidade social poderiam ter maior risco para desenvolver a TB-MDR. Isso pode ser demonstrado pelo maior risco em moradores de rua e àqueles com piores condições socioeconômicas e menores níveis educacionais. Todavia, tais fatores tinham com frequência, associação a outros fatores, como possuírem contato prévio com as drogas anti-TB. A lacuna que se torna evidente é compreender quais os mecanismos que estão associados a esta relação, para que intervenções de proteção social possam resultar em um melhor controle e prevenção da TB-MDR.

Ademais, houve predomínio da doença em pessoas com idade menor que 65 anos, algo que foi comumente associado ao comportamento de risco dessas pessoas. Entre estes fatores estão o consumo de drogas, tabaco e álcool. Tais substâncias associadas as drogas anti-TB podem resultar em dificuldades de absorção dos medicamentos essenciais para o tratamento da TB e conseqüentemente, desenvolvimento de cepas com resistência.

O gênero também se apresentou como fator de associação, contudo com divergência em diferentes localidades, ou seja, homens e mulheres podem apresentar maior risco a depender do seu contexto de vida.

A coinfeção TB-HIV foi associada em alguns estudos como fator de risco, porém a maioria dos estudos analisados mostrou que devido ao acompanhamento dos pacientes nos serviços de saúde, estes mostraram menor propensão a adquirir TB-MDR. Ainda são necessários mais estudos para compreender realmente qual relação existe entre a coinfeção do TB/HIV com o desenvolvimento da TB-MDR. Contudo, destaca-se que comorbidades

associadas aos casos de TB podem estar relacionados a ocorrência das resistências, assinalando a importância de compreender as características clínicas desses indivíduos.

Cabe destacar que grande parcela dos estudos encontrou uma forte relação dos casos de TB-MDR com tratamentos prévios da TB e recidiva da doença. Esse aspecto é importante para demonstrar que as intervenções de redução de abandonos ao tratamento são de grande importância para o controle da TB-MDR. Além disso, cabe questionar se os pacientes que abandonam ou possuem recidivas precisam ser avaliados de forma criteriosa sobre a sensibilidade as drogas, pois muitos dos casos TB-MDR permanecem subnotificados.

Diante disso, é possível compreender o panorama dos determinantes para adoecimento de TB-MDR como sendo multifatorial a depender do cenário e dos contextos singulares de vida. Assim, tais resultados subsidiaram o presente estudo e o Quadro Teórico para o desenvolvimento dos modelos explicativos.

Ademais, foi identificada a lacuna no conhecimento acerca da TB-MDR no cenário brasileiro, além da importância da realização de estudos que compreendam os fatores determinantes da doença em diferentes localidades, haja vista a singularidade destes fatores em diferentes populações do mundo.

3 OBJETIVO

3.1 Objetivo Geral

Identificar os determinantes sociais da saúde associadas a ocorrência dos casos de TB-MDR e de seus desfechos desfavoráveis de tratamento.

3.2 Objetivos específicos

Artigo 1:

- 1) Caracterizar os desfechos de tratamento de TB-MDR;
- 2) Analisar a tendência temporal dos desfechos de tratamento;
- 3) Identificar fatores relacionados aos desfechos desfavoráveis.

Artigo2:

- 1) Caracterizar os casos de TB e TB-MDR em relação as suas características clínicas, operacionais e socioeconômicas;
- 2) Identificar os determinantes da TB-MDR considerando características dos indivíduos, da comunidade e de acesso a serviços de saúde no estado de São Paulo.

4 MARCO TEÓRICO

Para a investigação, foi relevante se definir um quadro teórico que pudesse orientar tanto as lacunas de conhecimento, o desenho do estudo, a seleção dos determinantes e ou variáveis proximais deles bem como a matriz teórica. A própria compreensão do significado “determinante” é um componente necessário à pesquisa, sob pena de distorções ou não compreensão dos objetivos que se propõe.

Na literatura se observam diversas definições de determinantes, por vezes empreendidos em maior e ou menor detalhe, mas de forma resumida se refere às condições de vida e trabalho que uma população está exposta e que impactará definitivamente na sua condição de saúde.

Rodrigues (2014), em seu trabalho, associa os determinantes aos fatores e mecanismos por meio dos quais as condições sociais afetam a saúde e que pode ser modificadas a partir das intervenções e ou ações estratégicas, havendo segundo o autor, fatores mais concernentes aos indivíduos (microdeterminantes) e àqueles relacionados às comunidades e ou populações e ou serviços de saúde (macrodeterminantes).

Deve ser acrescida a essa definição, o próprio conceito de justiça e ou equidade, haja vista que a depender da região que se habite pode haver diferenças significativas em termos da esperança de vida média e na sua própria condição de saúde. Ganha relevância na compreensão dos determinantes, outro conceito que é de desigualdade em saúde, que diz que às circunstâncias em que as populações crescem, vivem, trabalham ou envelhecem e às políticas sociais e econômicas que terão potencial impacto nesse processo.

Nessa perspectiva, o grau de desenvolvimento de uma sociedade será marcado pela sua qualidade de vida, pela justiça na distribuição dos recursos e ou insumos no espectro social e do grau de proteção social conferido por este sistema.

De forma didática, a Comissão dos Determinantes Sociais da Saúde (CDSS) da OMS propõe duas dimensões dos determinantes (Figura 2) (CSDH, 2007), uma que se refere aos aspectos mais estruturais do Estado e àqueles concernentes aos determinantes intermediários da saúde (BORDE; HERNÁNDEZ-ÁLVAREZ; PORTO, 2015; SOLAR; IRWIN, 2010).

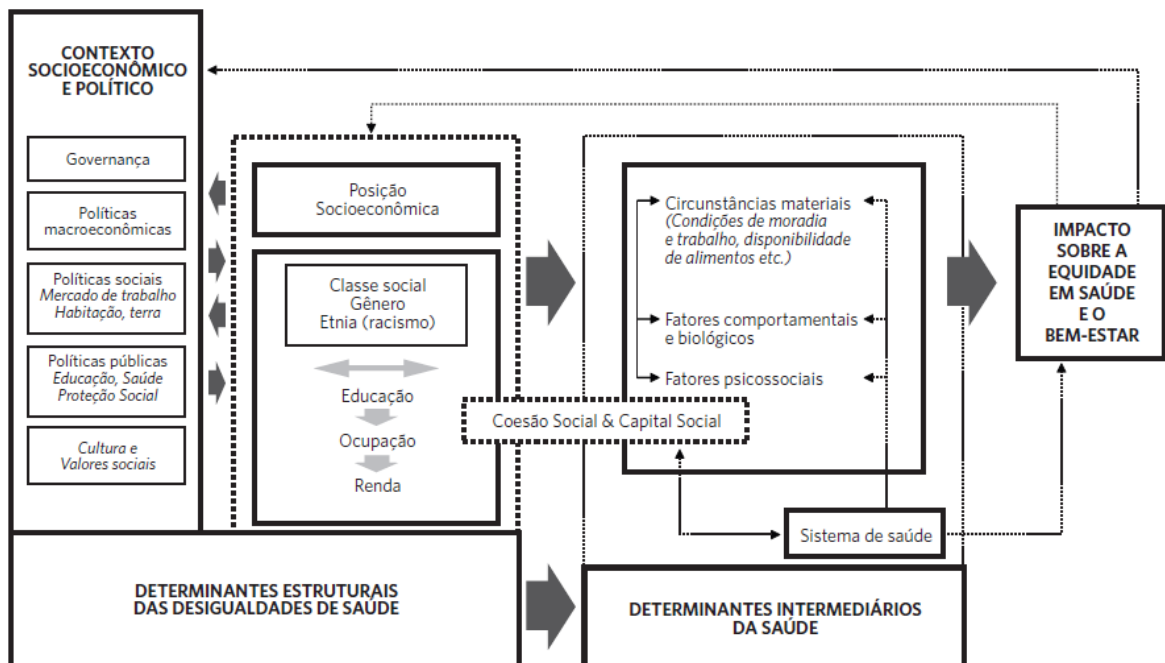
Segundo o referencial, os determinantes estruturais se relacionam a todos os mecanismos sociais e políticos que geram, configuram e mantém as hierarquias sociais incluindo o mercado de trabalho, sistema educacional, política institucional, cultura e valor societal. Consonante a esse referencial, pode-se observar como elas são decisivas em termos das posições econômicas, classe social, educação e ocupação.

Em termos dos determinantes intermediários, esses se associam às condições de vida, dos aspectos psicossociais, dos elementos comportamentais e/ ou biológicos e no próprio sistema de saúde. Sob essa perspectiva, para melhor condição de saúde são necessárias intervenções coordenadas alinhadas entre si tendo a Atenção Primária à Saúde (APS) materializada pela Estratégia Saúde Família, eixo coordenador/ articulador políticas de proteção social, como no caso da Bolsa Família e outras ações (CARVALHO, 2013).

Um sistema sob forte influência da APS e com políticas de proteção social produz resultados sanitários mais significativos (menos iatrogenias, internações, sofrimento e mortes evitáveis), é mais custo-efetivo, alcança nível satisfatório de equidade e ainda grande satisfação por parte da população (SILVEIRA; MACHADO; MATTA, 2015; SORANZ; PISCO, 2017; WHITE, 2015).

Destaca-se que a determinação segue uma linha de causalidade que passa por níveis hierárquicos distintos, o que exige abordagens metodológicas dessa envergadura. Alguns determinantes estão mais próximos do que outros em relação ao desenvolvimento de um agravo, que no caso da proposta é a TB-MDR, conforme apresentado na Figura 2.

Figura 2: Quadro conceitual dos Determinantes Sociais de Saúde



Fonte: CSDH, 2007

Nessa perspectiva, fatores constitucionais como sexo, idade, doenças oportunistas como HIV estariam mais próximos, enquanto outros como macroeconômicas, de proteção

social, cultura e valores sociais estariam mais distais. Os chamados determinantes intermediários estariam sofrendo influências dos determinantes distais e estariam agindo nos fatores próximos à doença.

De forma esquemática, na Figura 3 são apresentados todos os determinantes considerados no estudo para investigação da TB-MDR tomando como referenciais estudos clássicos na área (CRAIG et al., 2017; GIRUM et al., 2018; MACIEL; REIS-SANTOS, 2015; YAMAMURA et al., 2014; YIN et al., 2018).

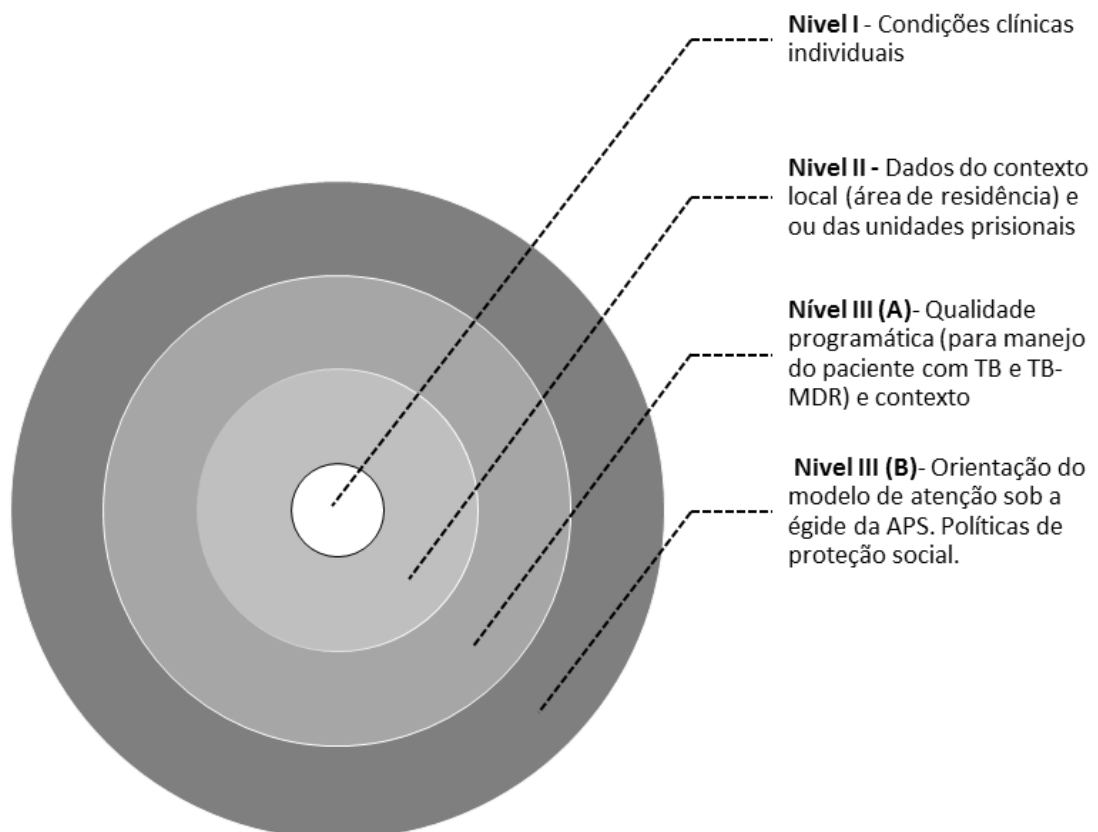
De acordo com o referencial, observa-se que na medida em que se aproxima do centro, mais individuais são as variáveis e para as bordas, mais distais; em estes últimos estão sob efeito das políticas mais amplas e do contexto. No nível 2 são trazidos os dados concernentes às características da localidade onde o paciente reside (como exemplo proporção de pessoas sem escolaridade, vulneráveis à pobreza, sem saneamento básico, luz elétrica entre outros, presença ou não de unidades prisionais).

Em termos do nível 3A, são descritos marcadores que denotam a qualidade dos serviços, todavia numa perspectiva programática e especificamente para cuidado e gestão dos casos de TB e da TB-MDR. A definição “programática” está sustentada na lógica de programas e ou programação em saúde, que é voltada a grupos e ou populações específicas e ou em risco, a ideia é organização de um sistema de saúde tendo como base as necessidades singulares desses grupos. Nemes (2000) define a ação programática como uma proposição de organizar o trabalho em saúde fundamentada na integração sanitária, medicina individual e em tecnologias de base epidemiológica.

Desse modo, para avaliação da qualidade programática são definidos indicadores e ou ações de abordagem individual para manejo da (consultas, coleta de escarro, pote de escarro, raio X, cultura universal, teste sensibilidade, Tratamento Diretamente Observado (TDO), entre outros), coletiva (atividades educativas, busca ativa de casos em áreas vulneráveis) e para a gestão desses serviços de saúde (adequação da logística e da capacidade instalada das unidades para atendimento dos casos de TB, horários de atendimento não coincidentes com crianças, pacientes com HIV, uso de Equipamento de Proteção Individual e normas de biossegurança). A OMS estabelece uma série de indicadores que expressam a qualidade programática em termos no manejo da TB e da TB-MDR, o que são importantes determinantes para desenvolvimento e disseminação da doença (WHO, 2019a).

Em termos do nível 3B, tem-se a porosidade do sistema para a APS e políticas de proteção social; com base na literatura sistemas de saúde orientados por meio da ESF e com forte política de proteção social produzem relevantes para a TB no que tange aos indicadores de incidência, taxa de adesão, conclusão de tratamento e ou cura, prevenção de TB-MDR (DUROVNI et al., 2017; CONASS, 2013).

Figura 3: Esquema multinível dos determinantes da Tuberculose Multidroga-Resistente



Fonte: elaborado pelo próprio autor, 2020

A partir do marco teórico apresentado foram guiados os processos de análise dos dois artigos apresentados nesta tese, haja vista que tanto o adoecimento como os próprios desfechos de tratamento estão relacionados a estes determinantes sociais da saúde.

5 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo parecer número 204/2017, CAAE 71051017.8.0000.5393 (ANEXO A), de acordo com as normas do Conselho Nacional de Saúde, obedecendo a Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012.

6.1 ARTIGO 1

MODELO PREDITIVO DOS DESFECHOS DESFAVORÁVEIS DA TUBERCULOSE MULTIDROGA-RESISTENTE

PREDICTIVE MODEL FOR UNFAVORABLE OUTCOME FOR MULTIDRUG- RESISTANT TUBERCULOSIS

DESFECHOS DESFAVORÁVEIS NA TB-MDR

Arroyo, Luiz Henrique, Ramos, Antônio Carlos Vieira, Yamamura, Mellina, Berra, Thais Zamboni, Alves, Luana Seles, Belchior, Aylana de Souza, Santos, Danielle Talita, Alves, Josilene Dália, Campoy, Laura Terenciani, Arcoverde, Marcos Augusto Moraes, Bollela, Valdes Roberto, Bombarda, Sidney, Nunes, Carla, Arcêncio, Ricardo Alexandre

ARROYO et al.

Rev. Saúde Pública vol.53 São Paulo 2019 Epub 23-Set-2019

<https://doi.org/10.11606/s1518-8787.201905300115>

RESUMO

Objetivo: Analisar a tendência temporal, identificar os fatores relacionados e elaborar um modelo preditivo para os desfechos desfavoráveis do tratamento da tuberculose multidroga-resistente (TB-MDR). **Métodos:** Estudo de coorte retrospectiva com todos os casos diagnosticado com TB-MDR entre os anos de 2006 a 2015 no estado de São Paulo. Os dados secundários foram provenientes do sistema estadual de notificações de casos de TB (TB-WEB). Foi realizada a análises de tendência temporal dos desfechos de tratamento através da análise de Prais-Winsten. Para verificar os fatores relacionados com os desfechos desfavoráveis, abandono, óbito com causa básica TB e falência do tratamento, foi empregado regressão logística binária. Representações pictóricas dos fatores relacionados ao desfecho do tratamento e sua capacidade prognóstica foram elaborados por meio de nomogramas. **Resultados:** Tanto o abandono como o óbito tiveram tendência temporal estacionária, enquanto que a falência apresentou tendência decrescente. Em relação aos fatores de risco para tais desfechos, utilizar drogas ilícitas dobrou as chances para o abandono e óbito. Além disso, ser diagnosticado em unidades de urgência/ emergência ou durante internações hospitalares foi um fator de risco para o óbito. Ao contrário, possuir tratamentos prévios da multidroga-resistência reduziu as chances para os desfechos analisados. O nomograma apresentou um modelo preditivo com precisão de 65% para os abandonos, 70% para os óbitos e 80% para a falência. **Conclusão:** A prevenção de desfechos desfavoráveis no tratamento da tuberculose multidroga-resistente perpassa pela modificação do modelo de atenção vigente. Através de modelos preditivos, como o apresentado neste estudo, torna-se possível elaborar ações centradas nos pacientes, considerando seus fatores de risco, e aumentando as chances para a cura.

Palavras-chave: Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos; Fatores de Risco; Cooperação e Adesão ao Tratamento; Morte.

ABSTRACT

Objective: Analyze the temporal trend, identify the factors related and elaborate a predictive model for unfavorable treatment outcomes for multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB).

Methods: Retrospective cohort study with all cases diagnosed with MDR-TB between the years 2006 and 2015 in the state of São Paulo. We collect the data from the state system of notifications of TB cases (TB-WEB). We performed the temporal trend analyzes of treatment outcomes through the Prais-Winsten analysis. In order to verify the factors related to the unfavorable outcomes, abandonment, death with basic cause TB and treatment failure, we used the binary logistic regression. We elaborate pictorial representations of the factors related to treatment outcome and their prognostic capacity through the nomogram. **Results:**

Both the abandonment and the death have a constant temporal tendency, whereas the failure showed a decreasing tendency. Regarding the risk factors for such outcomes, using illicit drugs doubled the odds for abandonment and the death. Besides that, being diagnosed in emergency units or during hospitalizations was a risk factor for death. On the contrary, having previous multidrug resistance treatments reduced the odds for the analyzed outcomes by 33%. The nomogram presented a predictive model with 65% accuracy for dropouts, 70% for deaths and 80% for failure. **Conclusion:** The modification of the current model of care is an essential factor for the prevention of unfavorable outcomes. Through predictive models, as presented in this study, it is possible to develop patient-centered actions, considering their risk factors and increasing the chances for cure.

Keywords: Tuberculosis, Multidrug-Resistant; Risk Factors; Treatment Adherence and Compliance; Death.

INTRODUÇÃO

A tuberculose multidroga-resistente (TB-MDR) é considerada um problema global de saúde pública e grande ameaça para o controle e eliminação da tuberculose (TB) no mundo. Caracterizada por um bacilo com resistência a isoniazida e rifampicina, dois, dos principais medicamentos do esquema inicial de tratamento da TB, estima-se que TB-MDR em 2016 apresentou cerca de 490 mil casos, o equivalente a 4,7% do total de pessoas que adoecerem por TB no mundo (1).

De acordo com o último relatório da OMS, dos casos que iniciaram tratamento em 2014 para TB-MDR, 54% completaram o tratamento com sucesso (cura ou tratamento completo), 15% abandonaram, 8% tiveram falha e 16% morreram. Comparando aos desfechos dos casos novos ou recidivas da TB em que o bacilo é sensível às drogas de primeira linha houve 83% de cura, indicando que o aumento dos percentuais de sucesso no tratamento da TB-MDR é um dos principais desafios globais para o controle da doença (1).

A dificuldade de sucesso no tratamento da TB-MDR é consequência da insuficiência de terapias que possibilitam coordenar tratamentos mais efetivos e com maior capacidade para o desfecho favorável. Os regimes de tratamentos ainda são baseados em frágeis evidências científicas e as drogas utilizadas nem sempre passam por ensaios clínicos randomizados e controlados, o que resulta em uma alta frequência de falências no tratamento (2).

Ademais, os longos períodos de exposição a drogas com alta toxicidade e que podem desencadear graves efeitos adversos; somado a tratamentos que suscitam gastos catastróficos das famílias, estigma social e estresse psicológico, reduzem a adesão e tolerância dos pacientes ao tratamento da TB-MDR e aumentam o risco para desfechos desfavoráveis como o abandono, óbito e falência (3–4).

Apesar disso, o país apresenta baixas proporções de cura para o tratamento da TB-MDR, chegando a apenas 61,4%, porcentagem aquém daqueles estabelecido como ideal pela OMS (75%) (1). Dessa forma, torna-se premente a identificação das barreiras que inviabilizam a cura dos pacientes, sob pena da transmissão na população do *Mycobacterium Tuberculosis* resistente, o que contribui para o aumento da proporção da TB-MDR entre os casos incidentes de TB e do desenvolvimento de formas mais graves da doença, como a tuberculose extensivamente resistente (TB-XDR) (5).

Assim, levando em consideração a complexidade envolvida no sucesso do tratamento da TB-MDR e a escassez de estudos acerca da temática, este estudo tem como objetivo caracterizar os desfechos de tratamento de TB-MDR, analisar a tendência temporal e fatores relacionados aos desfechos desfavoráveis deste evento no estado de São Paulo.

MÉTODOS

Desenho e população do estudo

Estudo de coorte retrospectiva com uso de dados secundários do sistema estadual de notificações de casos de TB, denominado TB-WEB. Foram utilizados todos os casos diagnosticado com TB-MDR entre os anos de 2006 a 2015 nos 645 municípios do estado de São Paulo. Os dados foram coletados juntamente ao Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. Alexandre Vranjac em dezembro de 2017.

Variáveis e análise estatística

Inicialmente, na abordagem exploratória do banco de dados foram retiradas as duplicidades; nesse processo foram utilizados o nome completo do indivíduo, nome completo da mãe e data de nascimento, permanecendo para as análises apenas o desfecho mais atual.

Através das variáveis individuais presentes na ficha de notificação de casos do TB-WEB, características sociodemográficas (sexo, idade, etnia, escolaridade, tipo de endereço), clínicas (forma clínica da TB-MDR, comorbidades associadas), operacionais (forma de descoberta do caso, tratamento supervisionada ou auto-administrado); e do número de tratamentos TB-MDR prévios, foi realizada a análise descritiva. É válido destacar que se considerou desfecho desfavorável, os casos cujo último encerramento apresentavam-se como abandono, óbito e falência do tratamento.

Os desfechos desfavoráveis no tratamento da TB-MDR são estabelecidos pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCTB) como tratamentos que evoluem de forma negativa e resultam em abandonos, falências ou óbitos. O abandono é definido como a não tomada da medicação por mais de 30 dias consecutivos. A falência do tratamento está relacionada com o acompanhamento dos pacientes com TB-MDR e é definida por meio de duas ou mais culturas positivas após o 12º mês de tratamento, sendo que este desfecho pode ainda ser considerado de acordo com a avaliação do quadro clínico dos pacientes (6).

Em seguida, os desfechos dos tratamentos foram verificados acerca de suas ocorrências anuais, sendo que nesta etapa foram utilizados todos os tipos de desfechos disponíveis para preenchimento na ficha de notificação (cura, abandono, falha no tratamento, óbito TB, óbito não TB, outros desfechos, sem informação de desfecho). Posteriormente, foram realizadas análises de tendências temporais (regressão temporal), ao qual o número de desfechos de cura, abandono, falha no tratamento, óbito com causa básica TB e óbito sem causa básica TB, foram considerados variáveis preditivas e o tempo (anos) como variável resposta.

Os desfechos foram logaritmizados, reduzindo a heterogeneidade da variância dos resíduos na regressão temporal. Essa tendência temporal foi realizada usando o método de

análise autorregrada conhecido como Prais-Winsten, cujo resultado é denominado de taxa de incremento anual, com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). Os resultados significativos poderiam representar o crescimento ou decréscimo anual da ocorrência dos desfechos. De maneira oposta, os resultados podem ser considerados como estacionários devido à ausência de significância (7).

Para verificar os fatores relacionados com os desfechos desfavoráveis: abandono, óbito com causa básica TB e falência do tratamento; foi empregado regressão logística binária tendo como referência os tratamentos com cura e variáveis independentes as informações individuais dos pacientes. Ressalta-se que foram utilizados modelos distintos para cada um dos desfechos.

Na primeira etapa foram calculados *odds ratio* bruto (ORb) com IC95%. Subsequentemente, as variáveis com ORb significativos foram incluídas no modelo múltiplo com método *forward (Likelihood Ratio)*, determinando seus *odds ratio* ajustado (ORaj). Para ambos os modelos finais foram calculados os pseudo coeficientes de determinação (R^2 de McFadden), estatística de Wald e a capacidade de predição ou acurácia dos modelos através da área abaixo da curva de Característica de Operação do Receptor ou *Receiver Operating Characteristic* (ROC) e seus respectivos valores de IC95%. Os valores da curva ROC foram interpretadas segundo Šimundić (8).

Foram realizadas representações pictóricas dos fatores relacionados ao abandono, óbito e falência no tratamento da TB-MDR e sua capacidade prognóstica para os desfechos, em forma de probabilidades. Tal técnica é denominada nomograma e é apresentada em forma de escala de pontuação para cada variável introduzida na análise. Essa pontuação é equivalente a uma determinada probabilidade para o evento em estudo, neste caso, os desfechos de tratamento (9).

Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo em 12 de setembro de 2017, com número de protocolo de Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE): 71051017.8.0000.5393.

RESULTADOS

Foram identificadas 1.168 notificações de MDR-TB no estado de São Paulo no período de 2006 a 2015. Após a filtragem das notificações duplicadas verificou-se o total de 802 pacientes acometidos pela doença. As características sociodemográficas e clínico-operacionais destes doentes por TB são apresentados na Tabela 1.

A cura foi o desfecho de tratamento com maior predominância 323 (40,3%); contudo, a falência do tratamento foi quase tão frequente com 275 (34,3%) ocorrências. Outros desfechos desfavoráveis, como abandono e óbito com causa básica TB ocorreram em 15,2% (n=122) dos casos. Apesar da predominância de pacientes submetidos a apenas um tratamento, 34,9% (n=280) já tinha sido tratado previamente para TB-MDR.

No que se refere ao perfil sociodemográfico, houve predominância de casos do sexo masculino, idade entre 15 e 59 anos, brancos e com menos de sete anos de escolaridade. Em relação às características clínico-operacionais, a forma pulmonar da doença foi preeminente e o diagnóstico da doença foi realizado em sua maioria por demandas ambulatoriais, todavia um quarto dos casos foi descoberto em serviços de urgência, emergência ou durante a internação hospitalar deste paciente (n=205, 25,6%).

Tabela 1: Perfil dos 802 casos de tuberculose multidroga-resistente notificados no Estado de São Paulo, de 2006 a 2015

Variáveis	n(%)
Desfecho dos tratamentos	
Cura	323(40,3)
Abandono	66(8,2)
Falência do tratamento	275(34,3)
Mudança do diagnóstico	6(0,7)
Óbito não tuberculose	55(6,8)
Óbito por tuberculose	56(7)
Transferência	5(0,7)
Sem informações	16(2)
Número de tratamentos	
Um tratamento	522(65,1)
Mais de um tratamento	280(34,9)
Etnia	
Branco	358(44,6)
Preto/ Pardo	267(33,3)
Outros (Amarelo, Indígena)	6(0,7)
Sem informações	171(21,3)
Idade	
≤14 anos	7(0,9)
15-29 anos	197(24,5)
30-59 anos	532(66,3)
≥60 anos	66(8,2)
Sexo	
Masculino	564(70,3)
Feminino	238(29,7)
Escolaridade	
≤7 anos	354(44,1)
	continua

>7 anos	311(38,8)
Sem informações	137(17,1)
Forma clínica	
Pulmonar	782(97,5)
Extrapulmonar	20(2,5)
Forma de descoberta	
Demanda ambulatorial	531(66,2)
Urgência/emergência ou durante internação hospitalar	205(25,6)
Busca ativa de casos	38(4,7)
Sem informações	28(3,5)
Exame HIV	
Realizado	735(91,6)
Não realizado	67(8,4)
AIDS	
Sim	104(13)
Não	621(77,4)
Sem informação*	77(9,6)
Diabetes	
Sim	103(12,8)
Não	699(87,2)
Alcoolismo	
Sim	183(22,8)
Não	619(77,2)
Doença Mental	
Sim	12(1,5)
Não	790(98,5)
Uso de drogas ilícitas	
	conclusão
Sim	96(12) continua
Não	706(88)

Tabagismo	
Sim	70(8,7)
Não	732(91,3)
Tipo de endereço	
Endereço padrão	742(92,5)
Detento	44(5,5)
Sem residência fixa	16(3)
Tipo de tratamento	
Supervisionado	663(76,5)
Auto administrado	154(17,7)
Sem informação	50 (5,8)

*Foram considerados sem informação 10 casos com Teste HIV positivo, mas não classificados com AIDS

Outrossim, de todas as comorbidades registradas, nenhuma se mostrou com maior prevalência entre os casos; não obstante, as comorbidades com maior frequência foram o alcoolismo seguido pela HIV/AIDS e diabetes. Os pacientes registrados possuíam em sua maioria endereço padrão (n=742, 92,5%), os indivíduos privados de liberdade representaram 5,5% (n=44) da coorte de casos e o restante representava pessoas sem residência fixa.

Observando os desfechos do tratamento por ano estudado (Tabela 2), constata-se que a cura entre os anos de 2006 e 2010 teve média 25,77%, enquanto nos anos consequentes de 55,22%. Da análise de tendência temporal essa observação se confirmou com o crescimento da proporção de cura em 5% ao ano. A falência no tratamento foi o desfecho predominante entre os primeiros quatro anos estudados, todavia, após 2011 essa porcentagem apresentou queda atingindo apenas 7,29% em 2015.

Tabela 2 – Distribuição de desfechos de tratamento por ano e tendência temporal, São Paulo, 2006-2015

Desfecho	2006 n(%)	2007 n(%)	2008 n(%)	2009 n(%)	2010 n(%)	2011 n(%)	2012 n(%)	2013 n(%)	2014 n(%)	2015 n(%)	Total	Coeficiente	IC 95%	Tendência temporal
Cura	28 (34,57)	18 (26,87)	20 (29,85)	14 (14,58)	20,00 (22,99)	47 (50,54)	42 (54,55)	33 (55,93)	44 (55,70)	57 (59,38)	323 (40,27)	0,05	0,01 0,09	Crescente
Abandono	4 (4,94)	4 (5,97)	7 (10,45)	12 (12,50)	5,00 (5,75)	4 (4,30)	5 (6,49)	6 (10,17)	7 (8,86)	12 (12,50)	66 (8,23)	0,03	-0,02 0,08	Estacionário
Falha no tratamento	37 (45,68)	34 (50,75)	33 (49,25)	52 (54,17)	42,00 (48,28)	30 (32,26)	17 (22,08)	12 (20,34)	11 (13,92)	7 (7,29)	275 (34,29)	-0,08	-0,01 -0,02	Decrescente
Óbito TB	3 (3,70)	7 (10,45)	1 (1,49)	8 (8,33)	8 (9,19)	4 (4,30)	5 (6,49)	5 (8,47)	7 (8,86)	8 (8,33)	56 (6,98)	0,03	-0,01 0,08	Estacionário
Óbito não TB	6 (7,41)	2 (2,98)	4 (5,97)	9 (9,37)	10 (11,49)	5 (5,38)	7 (9,09)	3 (5,08)	6 (7,59)	3 (3,12)	55 (6,86)	-0,01	-0,06 0,05	Estacionário
Outros	2 (2,47)	1 (1,49)	0 (0)	0 (0,00)	2 (2,30)	2 (2,15)	1 (1,30)	0 (0)	1 (1,27)	2 (2,08)	11 (1,38)	-	-	-
Sem informação	1 (1,23)	1 (1,49)	2 (2,99)	1 (1,04)	0 (0)	1 (1,08)	0 (0,00)	0 (0)	3 (3,80)	7 (7,29)	16 (1,99)	-	-	-
Total	81 (10,10)	67 (8,35)	67 (8,35)	96 (11,97)	87 (10,85)	93 (11,60)	77 (9,60)	59 (7,36)	79 (9,85)	96 (11,97)	802 (100)	<0,01	-0,01 0,02	Estacionário

Na interpretação da tendência temporal, este desfecho decresceu na ordem de 8% ao ano. Ademais, o abandono e os óbitos por TB mantiveram-se praticamente constantes nos anos observados, o que foi confirmado pela tendência estacionário dos casos.

Na análise dos fatores associados ao desfecho desfavorável da coorte estudada (Tabela 3), são apresentados os valores de OR bruto e ajustado para os desfechos abandono, óbito com causa básica TB e falência do tratamento. O abandono esteve relacionado a um ou mais tratamentos prévios de TB-MDR ($OR_{aj}=0,33$; $IC_{95\%}=0,16-0,66$), sendo fator de proteção para o desfecho, e o uso de drogas ilícitas como fator de risco para o abandono ($OR_{aj}=2,56$; $IC_{95\%}=1,02-6,12$).

Os óbitos apresentaram uma relação de proteção para o número de tratamentos prévios ($OR_{aj}=0,41$; $IC_{95\%}=0,18-0,90$), enquanto que como fatores de risco para o óbito houve associação com o paciente serem diagnosticado em serviços de urgência, emergência ou durante internação hospitalar ($OR_{aj}=2,88$; $IC_{95\%}=1,28-6,33$) e aqueles com o uso de drogas ilícitas ($OR_{aj}=2,06$; $IC_{95\%}=1,36-5,59$).

Por fim, o desfecho falência apresentou associação apenas com o número de tratamentos que o paciente foi submetido ($OR_{aj}=0,06$; $IC_{95\%}=0,03-0,11$), de forma semelhante aos outros desfechos desfavoráveis analisados.

O modelo logístico para o abandono apresentou área abaixo da curva ROC de 0,65 ($IC_{95\%}: 0,57-0,73$), enquanto que para o modelo óbito, o valor ROC foi igual a 0,70 ($IC_{95\%}: 0,61-0,79$) e para a falência 0,80 ($IC_{95\%}: 0,76-0,84$). O poder de discriminação do modelo foi classificado como “suficiente” para identificar o abandono, “bom” para apontar o óbito e “muito bom” para falência. Ademais, o diagnóstico dos modelos de regressão indicou adequação do mesmo e a não violação de pressupostos.

Tabela 3 - Resultados da regressão logística para o abandono, óbito por tuberculose e falência, com classe de referência cura, no tratamento da tuberculose multidroga-resistente, São Paulo, 2006-2015

Variáveis explicativas	Cura/Abandono		Cura/Óbito por tuberculose		Cura/Falência	
	OR (IC _{95%})	ORaj (IC _{95%}) ¹	OR (IC _{95%})	ORaj (IC _{95%}) ²	OR (IC _{95%})	ORaj (IC _{95%}) ³
Número de tratamentos MDR prévios						
Nenhum	1	1	1	1	1	1
Um ou mais	0,37(0,18-0,72)	0,33(0,16-0,66)	0,38(0,17-0,79)	0,41(0,18-0,90)	0,05(0,03-0,10)	0,06(0,03-0,11)
Raça/cor						
Branco	1		1		1	
Preto/ Pardo	1,78(0,91-3,49)		1,16(0,55-2,40)		0,93(0,62-1,37)	
Idade						
≤40 anos	1		1		1	
>40 anos	0,67(0,33-1,31)		1,25(0,60-2,63)		0,83(0,56-1,22)	
Sexo (n=856)						

continua

Masculino	1	1	1		
Feminino	0,79(0,37- 1,60)	0,61(0,24- 1,36)		0,86(0,56- 1,31)	
Escolaridade					
≤7 anos	1	1		1	
>7 anos	0,74(0,37- 1,44)	0,61(0,28- 1,27)		0,89(0,60- 1,31)	
Forma clínica					
Pulmonar	1	1		1	
Extra-pulmonar	2,59(0,11- 27,72)	6,65(0,77- 57,08)		1,72(0,28- 13,20)	
Forma de descoberta					
Demanda ambulatorial e busca ativa	1	1	1	1	1
Urgência/emergência ou durante internação hospitalar	1,70(0,76- 3,62)	3,36(1,53- 7,24)	2,88(1,28- 6,33)	2,01(1,26- 3,22)	1,20(0,69- 2,11)
HIV					
Negativo	1	1		1	
Positivo	0,20(0,01- 1,01)	0,25(0,01- 1,26)		0,54(0,25- 1,09)	
Diabetes					

continua

Não	1		1		1	
Sim	1,54(0,56- 5,40)		1,59(0,59- 3,83)		0,82(0,46- 1,47)	
Alcoolismo						
Não	1		1		1	
Sim	1,79(0,83- 3,68)		1,91(0,84- 4,15)		0,93(0,57- 1,50)	
Doença Mental						
Não	1		1		1	
Sim	2,63(0,35- 13,98)		1,59(0,08- 11,22)		1,47(0,26- 4,91)	
Uso de drogas ilícitas						
Não	1	1	1	1	1	
Sim	2,07(1,03- 4,71)	2,56(1,02- 6,12)	1,62(1,25- 4,10)	2,06(1,36- 5,59)	0,85(0,45- 1,60)	
Tabagismo						
Não	1		1		1	1
Sim	0,56(0,16- 1,51)		1,14(0,40- 2,80)		0,35(0,17- 0,68)	0,52(0,23- 1,14)
Tipo de endereço						
Endereço padrão	1		1		1	

continua

Outros	1,02(0,22- 3,29)	0,83(0,12- 3,14)	1,07(0,49- 2,29)	
Tipo de tratamento				
Supervisionado	1	1	1	1
Auto administrado	1,59(0,59- 3,81)	1,70(0,59- 4,31)	2,34(1,37- 4,09)	1,45(0,77- 2,81)

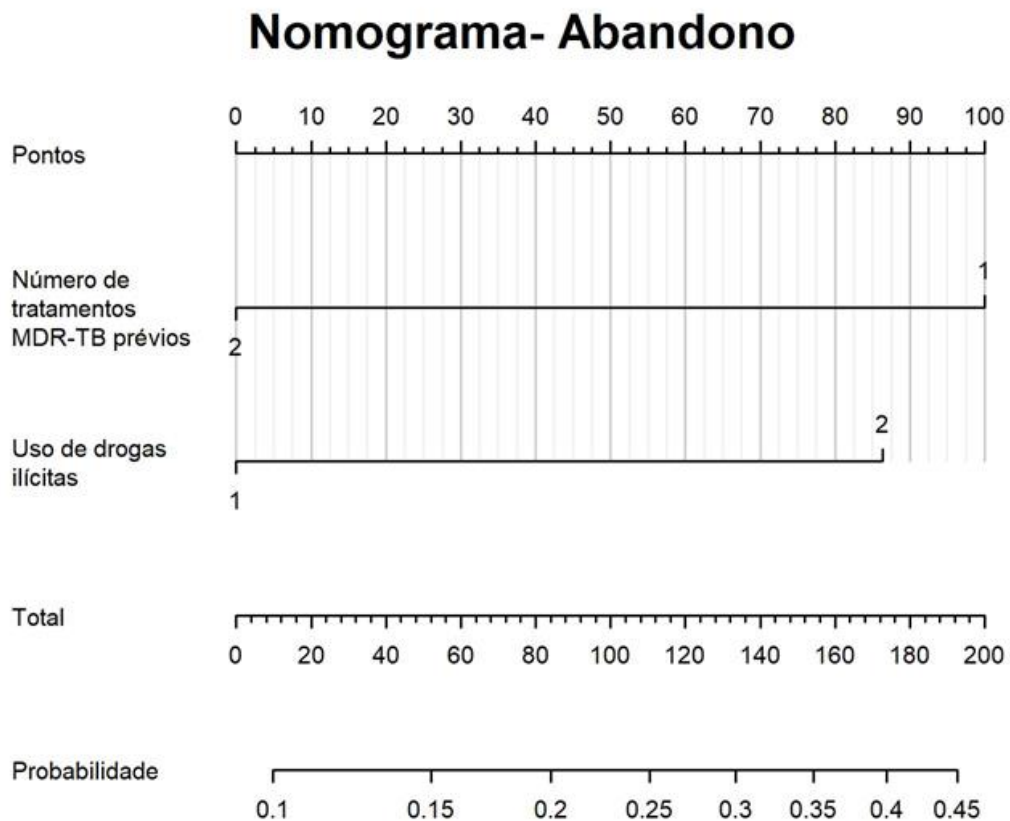
1: AIC: 222,47; Pseudo R² (McFadden): 0,05; Wald: F= 5,87(p<0,01); ROC: 0,65(IC95%: 0,57-0,73).

2: AIC: 191,62; Pseudo R² (McFadden): 0,07; Wald: F= 4,81 (p<0,01); ROC: 0,70(IC95%: 0,61-0,79).

3: AIC: 434,14; Pseudo R² (McFadden): 0,26; Wald: F= 26,48(p<0,01); ROC: 0,80(IC95%: 0,76-0,84)

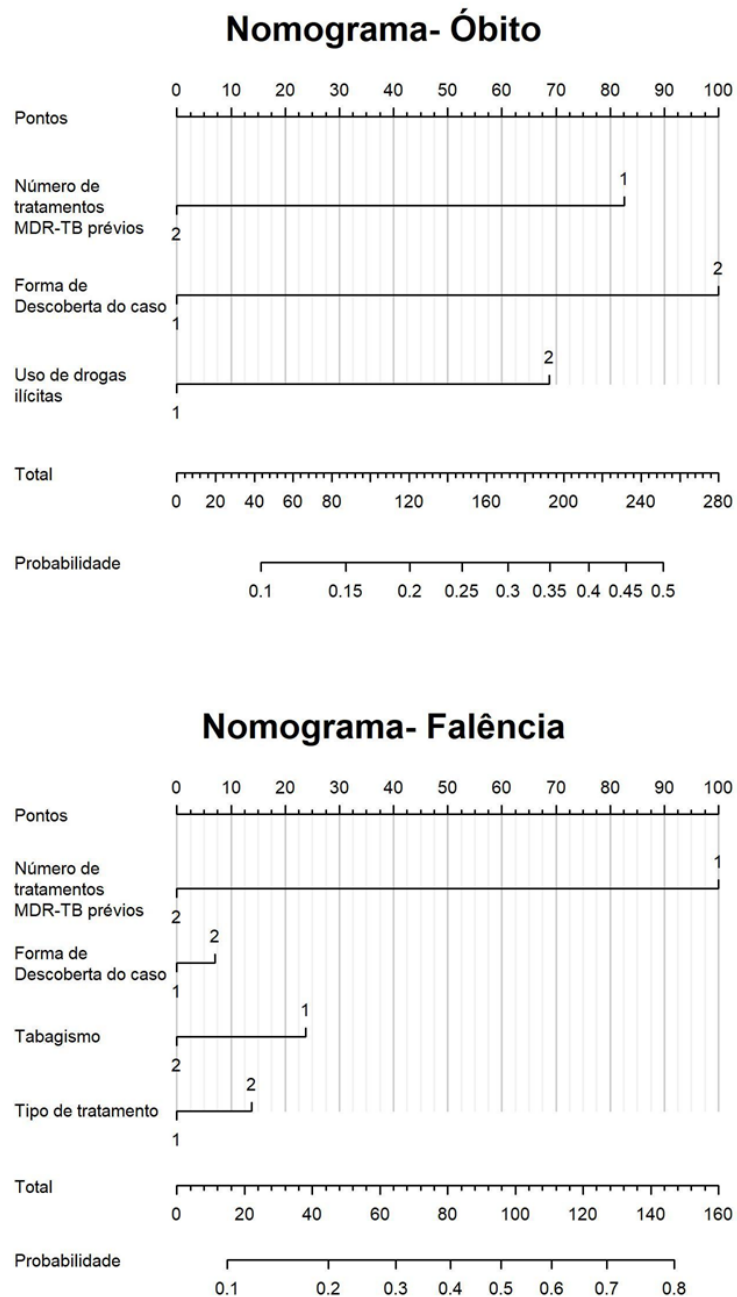
As variáveis explicativas relacionadas com os desfechos desfavoráveis, conforme apontado no modelo logístico binário, foram analisadas através do nomograma. Este prediz a probabilidade que cada característica possui tanto para o abandono (Figura 1) como para o óbito e falência (Figura 2). A depender dos aspectos individuais do paciente em relação às variáveis inseridas, uma pontuação é computada, variando de zero a 100. Após considerar todos os atributos, soma-se a pontuação total deste paciente, sendo este valor representante de uma probabilidade de ocorrência do evento em questão. Desta forma, simplifica-se a compreensão do fator de predição dessas características para o desfecho desfavorável no tratamento da TB-MDR.

Figura 1: Nomogramas dos abandonos no tratamento da tuberculose multidroga-resistente



Número de tratamentos TB-MDR prévios – 1: primeiro tratamento; 2: mais de um tratamento para TB-MDR;
 Uso de drogas ilícitas – 1: paciente não utiliza drogas ilícitas; 2: paciente faz uso de drogas ilícitas.

Figura 2: Nomogramas dos óbitos e falências no tratamento da tuberculose multidroga-resistente



Número de tratamentos TB-MDR prévios – 1: primeiro tratamento; 2: mais de um tratamento para TB-MDR; Forma de descoberta do caso – 1: diagnóstico por demanda ambulatorial e busca ativa dos casos; 2: diagnóstico em serviço de urgência, emergência e durante internação hospitalar; Uso de drogas ilícitas – 1: paciente não utiliza drogas ilícitas; 2: paciente faz uso de drogas ilícitas; Tabagismo – 1: paciente tabagista; 2: paciente não tabagista; Tipo de Tratamento – 1: tratamento supervisionado; 2: tratamento auto-administrado.

No caso do abandono, levando em consideração isoladamente as duas variáveis inseridas no nomograma, verificou-se uma probabilidade de 20% a 25% para pacientes tidos como virgens de tratamento TB-MDR e aproximadamente 20% para os usuários de drogas ilícitas em abandonarem o tratamento. Pacientes que pertenciam às duas categorias podem apresentar uma probabilidade de 40% a 45% de abandono do tratamento.

Em relação ao óbito, pacientes em primeiro tratamento da TB-MDR possuíram aproximadamente 15% de chance de óbito. Aqueles que foram diagnosticados em serviços de urgência, emergência ou com elucidação do caso durante internação hospitalar tiveram entre 15 e 20% de chance de evoluírem para o desfecho óbito. No caso do uso de drogas ilícitas, os pacientes tiveram entre 10 e 15% de chance para o desfecho em questão. Unindo esses fatores, a chance para o desfecho desfavorável alcançou o intervalo de 45 a 50% de chance de óbito.

No tocante a falência, a única variável com associação significativa foi o número de tratamentos prévios, sendo que para aqueles em primeiro tratamento para TB-MDR houve pouco mais que 50% de probabilidade para o desfecho falência.

DISCUSSÃO

O estudo identificou os principais fatores de risco relacionados com o abandono, óbito e falência nos tratamentos TB-MDR, sendo que o uso de drogas ilícitas, o número de tratamentos prévios de TB-MDR e o local de diagnóstico do caso mostraram evidências de associação com esses desfechos. Além disso, foi verificada a capacidade preditiva para cada uma dessas variáveis, propiciando a identificação de indivíduos em maior risco para desfechos desfavoráveis.

Os resultados do estudo mostraram que no estado de São Paulo houve um crescimento na proporção de cura dos pacientes e uma tendência de redução da falência no tratamento, destacando uma visível conversão desses desfechos principalmente a partir de 2011, algo também observado por Valdes et al. (10). Presume-se que tais tendências estão relacionadas a elaboração de normas para o diagnóstico e tratamento publicados em 2007, ao qual possibilitou reverter o cenário estadual de tratamento da TB-MDR observado entre os anos de 2006 e 2010 e incorporar novas drogas e esquemas de tratamento mais efetivos no estado de São Paulo (11). Além disso, as equipes de saúde possivelmente acumularam experiências e conhecimento acerca da doença e do cuidado desses pacientes ao ponto de atenderem com maior resolutividade os casos. Todavia, é importante destacar que a proporção de curas em 2015, ao qual se observou a maior valor no período estudado (59,38%), está aquém das metas estabelecidas pela OMS.

No que concerne aos desfechos abandono e óbito com causa TB, ambos permaneceram com tendências estacionárias, indicando que o abandono do tratamento e o óbito ainda são elementos chaves para o controle dos desfechos desfavoráveis da TB-MDR. Dessa forma, é importante fortalecer tanto os programas de controle da TB como serviços de saúde no manejo e acompanhamento desses pacientes. Principalmente se for levado em consideração que as razões para os pacientes interromperem o tratamento e desenvolverem formas mais graves da doença normalmente estão relacionadas a fatores psicossociais.

O retratamento da TB-MDR se apresentou como um fator protetor para os desfechos, um resultado inesperado. Em estudo elaborado por Bastos et al. (12) no Brasil, foi identificado que o primeiro episódio de TB resistente resultou em maiores chances para um desfecho positivo. Possivelmente, a divergência desses resultados com o presente estudo está na aglutinação de casos com mono e multirresistência em uma mesma população de estudo e

pelo fato do Sudeste brasileiro apresentar os piores resultados para a cura, podendo representar uma coorte específica e distinta do restante do país em seu tratamento da TB-MDR.

Ademais, se levado em consideração achados da China (13) e Paquistão (14), houve uma tendência dos pacientes que tiveram desfechos desfavoráveis anteriores possuírem menor chance para repetir tais desfechos, mesmo que tais resultados não foram comprovados significativamente nas análises multivariadas. Somado a isto, a falta de preenchimento do campo “Tipo de entrada” na ficha de notificação dos pacientes no TB-WEB, impossibilitou identificar se os pacientes que realizaram novos tratamentos para TB-MDR o fizeram devido a abandonos, falências ou recidivas.

Apesar da necessidade de observar com cautela os tratamentos prévios para TB-MDR e sua relação com os desfechos, presumivelmente, após o primeiro tratamento os pacientes são assistidos de forma mais efetiva pelos serviços de saúde e seus profissionais, que atentos aos desfechos anteriores realizam ações de cunho educativo sobre a doença, aconselhando sobre a importância de finalizar o tratamento, além de prover suporte psicossocial tanto ao paciente como para os familiares (15).

Não se pode desconsiderar o efeito que o insucesso de alcançar a cura tem na percepção de ameaça de morte para o paciente, o que pode influir na auto-regulação e motivação dos pacientes em finalizar o regime terapêutico (15).

Além disso, os pacientes previamente tratados e que evoluíram negativamente devem ser examinados com maior rigor antes de iniciarem novos tratamentos, como preconiza pelo próprio PNCTB (6), identificando o perfil de suscetibilidade às drogas de segunda linha de forma mais efetiva e elencando associações medicamentosas para TB-MDR com menor chance para a falência do tratamento (16-17).

Conquanto, é importante considerar as repercussões que as repetições de tratamentos resultam para os pacientes e para o próprio sistema de saúde. Apesar do acesso universal aos medicamentos, o tratamento geralmente implica em altos custos de transporte e alimentação, resultando em perda de renda familiar e gastos catastróficos (18).

Para o sistema de saúde, os custos do tratamento também são elevados, e a necessidade de mais de um tratamento para o sucesso terapêutico pode onerar significativamente a administração pública (19). Além disso, estão as diversas sequelas do tratamento da TB-MDR, que podem ser agravadas devido aos múltiplos tratamentos da doença. Alguns estudos apontam que 90% dos casos tratados apresentam alguma sequela, sendo que as mais comuns são disfunções pulmonares, como dispneia e redução da capacidade vital, perdas auditivas devido à ototoxicidade, perda da qualidade de vida e isolamento social (20).

Outro fator de risco relacionado especificamente ao abandono e o óbito pela TB-MDR, foi o uso de drogas ilícitas. Esta evidência já havia sido apresentada em outros estudos tanto para casos de TB sensível (21) como para a forma resistente da doença (22). Há de se destacar que os usuários de drogas ilícitas são considerados pacientes de grande complexidade, tanto pela dificuldade de prevenção da infecção e desenvolvimento da forma ativa da doença, como também pelas comorbidades comumente associadas aos casos, como as Hepatite B, C e o HIV (23).

Tal população é afligida por uma alta carga de estigma, tanto pela TB, como pelo consumo de drogas consideradas ilegais e pela chance de uma vida de ilicitudes, como relatado por Hayashi et al.(24), que identificou que 80% dos pacientes que se utilizavam de drogas injetáveis já haviam sido encarcerados em unidades prisionais pelo menos uma vez. Em consequência, esses pacientes se afastam do cuidado prestado pelos profissionais de saúde

e a aderência ao tratamento é comprometida ao ponto dos serviços não conseguirem contato e vínculo (25).

Corroborando com isso e considerando os resultados apresentados no nomograma, pode-se conjecturar que para os pacientes usuários de drogas ilícitas e que estão no primeiro tratamento para TB-MDR, aproximadamente metade irão abandonar o tratamento e um quarto destes poderão evoluir para o óbito.

Assim, para que o tratamento da TB-MDR em usuários de drogas ilícitas possua melhores resultados, é necessário que medidas específicas sejam elaboradas para garantir o cuidado integral centrado nos usuários de drogas ilícitas afetados pela TB-MDR (22).

O serviço de saúde ao qual foi realizado o diagnóstico do caso apresentou associação com o óbito por TB-MDR. Pacientes que possuem elucidação de seu caso em serviços de urgência, emergência ou em rede hospitalar, possuíam mais que o dobro de chance de irem a óbito pela TB-MDR.

Apesar da APS ser reconhecida como a porta de entrada preferencial, eixo estruturante do sistema de saúde e considerada como prioritária para o controle e cuidado dos pacientes de TB (26), mais de 25% dos casos de TB-MDR no estado de São Paulo foram diagnosticados em outros tipos de serviços, evidenciando a dificuldade da APS em desempenhar o diagnóstico oportuno da doença.

Os motivos para a população buscar outras portas de entradas podem estar relacionados a dificuldade de acesso à APS, tanto pelos horários restritos de funcionamento das unidades, como pela baixa cobertura de atenção, e também pelos próprios hábitos culturais da população em buscar unidades de urgência e emergência (27).

Os efeitos do atraso no diagnóstico podem ser extensos, pois resultam em maiores chances de transmissão da TB-MDR na população, de sofrimento aos pacientes e de progressão da doença, que prejudica o desfecho do tratamento e aumento o risco de morte (28). Dessa forma, é necessário fortalecer as ações de busca dos casos na comunidade e superar políticas antiquadas do sistema, ampliar e consolidar a cobertura da APS nos municípios e investir em profissionais qualificados e preparados para a descoberta de casos de forma apropriada (29).

A construção de um modelo prognóstico, como o nomograma, pode significar melhores resultados terapêuticos e redução dos abandonos, óbitos e falência no tratamento da TB-MDR. A ferramenta do nomograma é utilizada frequentemente na área da oncologia, sendo considerada simples e eficaz para um melhor prognóstico de doenças (30). Uma das suas principais vantagens é a habilidade de estimar individualmente o risco que os pacientes possuem baseado em suas próprias características, auxiliando na tomada de decisões (9).

Levando em consideração a capacidade de discriminação dos modelos logísticos do presente estudo, por meio da ROC, é possível afirmar que o nomograma apresentado possui a capacidade de prever a ocorrência do abandono, óbito e falência em 65%, 70% e 80% dos casos respectivamente. Entretanto, é importante compreender que esses resultados possuem validação interna perante a coorte estudada e que em outros cenários é necessário um processo de validação perante a população em análise.

O estudo possui limitações relacionadas ao seu caráter retrospectivo, significando a impossibilidade de controle dos dados coletados do sistema de informação TB-WEB. Além disso, os dados podem sofrer de subnotificações, principalmente pela dificuldade diagnóstica envolvida na TB-MDR, causado tanto pela falta de indicação dos pacientes aos testes de

sensibilidade como pela dificuldade de acesso a equipamentos tecnológicos como o GeneXpert para todos os municípios do estado de São Paulo.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. WHO | Global tuberculosis report 2017 [Internet]. WHO. Geneva: World Health Organization; 2017 [cited 2018 Jun 12]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. Zumla A, Abubakar I. Clinical trial research in focus: overcoming barriers in MDR-TB clinical trials. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2017 Apr [cited 2018 Jul 19];5(4):247–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28353422>
3. WHO. The shorter MDR-TB regimen. 2016 [cited 2018 Jul 19]; Available from: www.who.int/tb
4. Walker IF, Baral SC, Wei X, Huque R, Khan A, Walley J, et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment programmes insufficiently consider comorbid mental disorders. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2018 Jul 19];21(6):603–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28482954>
5. Sharma A, Hill A, Kurbatova E, van der Walt M, Kvasnovsky C, Tupasi TE, et al. Estimating the future burden of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in India, the Philippines, Russia, and South Africa: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2017 Jul [cited 2018 Jul 19];17(7):707–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28499828>
6. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de

- Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. [Internet]. Brasília; 2011 [cited 2018 Jul 16]. 284 p. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil.pdf
7. Antunes JLF, Cardoso MRA, Antunes JLF, Cardoso MRA. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. *Epidemiol e Serviços Saúde* [Internet]. Ministério da Saúde do Brasil; 2015 Sep [cited 2018 Jun 21];24(3):565–76. Available from: http://www.iec.pa.gov.br/template_doi_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742015000300024&scielo=S2237-96222015000300565
 8. Šimundić A-M. Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions. *EJIFCC* [Internet]. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine; 2009 Jan [cited 2018 Jul 31];19(4):203–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27683318>
 9. Balachandran VP, Gonen M, Smith JJ, DeMatteo RP. Nomograms in oncology: more than meets the eye. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015 Apr [cited 2018 Jul 31];16(4):e173–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25846097>
 10. Bollela VR, Puga FG, Moya MJ, Andrea M, Oliveira M de LV. A DECADE TREND OF MULTIDRUG RESISTANT TUBERCULOSIS IN SÃO PAULO STATE, BRAZIL. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* [Internet]. 2016 Nov 3 [cited 2018 Jun 21];58(0):77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27828618>
 11. BRAZIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Tuberculose Multirresistente: guia de vigilância Epidemiológica [Internet]. 1st ed. Rio de Janeiro; 2007 [cited 2018 Jul 16]. Available from: http://www5.ensp.fiocruz.br/biblioteca/dados/txt_670024370.pdf

12. Bastos ML, Cosme LB, Fregona G, do Prado TN, Bertolde AI, Zandonade E, et al. Treatment outcomes of MDR-tuberculosis patients in Brazil: a retrospective cohort analysis. *BMC Infect Dis* [Internet]. BioMed Central; 2017 Dec 14 [cited 2018 Jul 31];17(1):718. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-017-2810-1>
13. Alene KA, Yi H, Viney K, McBryde ES, Yang K, Bai L, et al. Treatment outcomes of patients with multidrug-resistant and extensively drug resistant tuberculosis in Hunan Province, China. *BMC Infect Dis* [Internet]. BioMed Central; 2017 Dec 16 [cited 2018 Jul 31];17(1):573. Available from: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-017-2662-8>
14. Atif M, Bashir A, Ahmad N, Fatima RK, Saba S, Scahill S. Predictors of unsuccessful interim treatment outcomes of multidrug resistant tuberculosis patients. *BMC Infect Dis* [Internet]. BioMed Central; 2017 Dec 29 [cited 2018 Jul 31];17(1):655. Available from: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-017-2746-5>
15. Deshmukh RD, Dhande DJ, Sachdeva KS, Sreenivas AN, Kumar AMV, Parmar M. Social support a key factor for adherence to multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Indian J Tuberc* [Internet]. 2018 Jan [cited 2018 Jul 31];65(1):41–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29332647>
16. Zhang L, Meng Q, Chen S, Zhang M, Chen B, Wu B, et al. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis patients in Zhejiang, China, 2009–2013. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2018 Apr [cited 2018 Nov 15];24(4):381–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28712668>
17. Mitnick CD, White RA, Lu C, Rodriguez CA, Bayona J, Becerra MC, et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment failure detection depends on monitoring interval and

- microbiological method. *Tuberc Res Platf* [Internet]. 2016 [cited 2018 Nov 15];48:28. Available from: <http://ow.ly/w2MI301mK8M>
18. Ayé R, Wyss K, Abdualimova H, Saidaliev S. Household costs of illness during different phases of tuberculosis treatment in Central Asia: a patient survey in Tajikistan. *BMC Public Health* [Internet]. 2010 Dec 18 [cited 2018 Jul 19];10(1):18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20078897>
 19. Marks SM, Flood J, Seaworth B, Hirsch-Moverman Y, Armstrong L, Mase S, et al. Treatment Practices, Outcomes, and Costs of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis, United States, 2005–2007. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2014 May [cited 2018 Jul 31];20(5):812–21. Available from: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/20/5/13-1037_article.htm
 20. Heysell SK, Ahmed S, Rahman MT, Akhanda MW, Gleason AT, Ebers A, et al. Hearing loss with kanamycin treatment for multidrug-resistant tuberculosis in Bangladesh. *Eur Respir J* [Internet]. European Respiratory Society; 2018 Mar 18 [cited 2018 Jul 31];51(3):1701778. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29348152>
 21. Lackey B, Seas C, Van der Stuyft P, Otero L. Patient Characteristics Associated with Tuberculosis Treatment Default: A Cohort Study in a High-Incidence Area of Lima, Peru. Sandstrom P, editor. *PLoS One* [Internet]. Public Library of Science; 2015 Jun 5 [cited 2018 Jul 31];10(6):e0128541. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0128541>
 22. Cavanaugh JS, Kazenny BY, Nguyen ML, Kiryanova E V., Vitek E, Khorosheva TM, et al. Outcomes and follow-up of patients treated for multidrug-resistant tuberculosis in Orel, Russia, 2002–2005. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2018 Jul

- 31];16(8):1069–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22691694>
23. Getahun H, Gunneberg C, Sculier D, Verster A, Raviglione M. Tuberculosis and HIV in people who inject drugs. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2012 Jul [cited 2018 Jul 31];7(4):345–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22678489>
24. Hayashi K, Milloy M-J, Fairbairn N, Kaplan K, Suwannawong P, Lai C, et al. Incarceration experiences among a community-recruited sample of injection drug users in Bangkok, Thailand. *BMC Public Health* [Internet]. 2009 Dec 30 [cited 2018 Jul 31];9(1):492. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20042105>
25. Getahun H, Baddeley A, Raviglione M. Managing tuberculosis in people who use and inject illicit drugs. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2018 Jul 31];91(2):154–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23554532>
26. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria executiva, Departamento de Apoio à Descentralização, Coordenação-Geral de Apoio à Gestão Descentralizada. Pactos pela Vida, em Defesa do SUS e de Gestão [Internet]. Brasília; 2006 [cited 2018 Jul 31]. Available from: <http://www.saude.gov.br/editora>
27. Oliveira LH de, Mattos RA de, Souza AIS de. Cidadãos peregrinos: os “usuários” do SUS e os significados de sua demanda a prontos-socorros e hospitais no contexto de um processo de reorientação do modelo assistencial. *Cien Saude Colet* [Internet]. ABRASCO - Associação Brasileira de Saúde Coletiva; 2009 Dec [cited 2018 Jul 31];14(5):1929–38. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232009000500035&lng=pt&tlng=pt
28. Rifat M, Rusen ID, Islam MA, Enarson DA, Ahmed F, Ahmed SM, et al. Why are

- tuberculosis patients not treated earlier? A study of informal health practitioners in Bangladesh. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2011 May 1 [cited 2018 Jul 31];15(5):647–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21756516>
29. Ponce MAZ, Wysocki AD, Scatolin BE, Andrade RL de P, Arakawa T, Ruffino Netto A, et al. Diagnóstico da tuberculose: desempenho do primeiro serviço de saúde procurado em São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil. *Cad Saude Publica* [Internet]. Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz; 2013 May [cited 2018 Jul 31];29(5):945–54. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2013000500012&lng=pt&tlng=pt
30. Grimes DA. The nomogram epidemic: resurgence of a medical relic. *Ann Intern Med* [Internet]. 2008 Aug 19 [cited 2018 Jul 31];149(4):273–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18711159>

6.2 ARTIGO 2

Determinants of multidrug-resistant tuberculosis in São Paulo - Brazil: A multilevel Bayesian analysis of individual, community, and access to health services

Determinants of TB-MDR in Brazil

Luiz Henrique Arroyo; Mellina Yamamura; Antônio Carlos Vieira Ramos; Laura Terenciani Campoy; Juliane de Almeida Crispim; Thais Zamboni Berra; Luana Seles Alves; Yan Mathias Alves; Felipe Lima dos Santos; Ludmilla Leidianne Limirio Souza; Alexandre Tadashi Inomata Bruce; Hamilton Leandro Pinto de Andrade; Valdes Roberto Bollela; Elias Teixeira Krainski; Carla Nunes; Ricardo Alexandre Arcêncio

ARROYO et al

Trop Med Int Health . 2020 Jul;25(7):839-849.

doi: 10.1111/tmi.13409. Epub 2020 May 28.

ABSTRACT

Background: Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) remains a serious public health problem worldwide. Accordingly, this study sought to identify individual, community and access to health services risk factors for MDR-TB. **Methods:** Retrospective cohort of all TB cases diagnosed between 2006 and 2016 in the state of São Paulo. A Bayesian Spatial Hierarchical Analysis with a multilevel design was carried out. **Results:** It was identified that the history of previous TB treatment (OR:13.86, 95% confidence interval [95%CI]:12.06-15.93), positive sputum culture test (OR:5.26, 95%CI:4.44-6.23), diabetes mellitus (OR:2.34, 95%CI:1.87-2.91), residing at a standard address (OR:2.62, 95%CI:1.91-3.60), positive sputum smear microscopy (OR:1.74, 95%CI:1.44-2.12), cavitory pulmonary TB (OR:1.35, 95%CI:1.14-1.60) and diagnosis performed due to spontaneous request (OR:1.26; 95%CI:1.10-1.46) were associated with MDR-TB. Furthermore, municipalities that performed HIV tests in less than 42.65% of patients with TB (OR:1.50, 95%CI:1.25-1.79), that diagnosed TB cases only after death (OR:1.50, 95%CI:1.17-1.93) and that had more than 20.16% of their population with income between $\frac{1}{4}$ and $\frac{1}{2}$ of one minimum wage (OR:1.56, 95%CI:1.30-1.87) were also related to the MDR-TB. **Conclusions:** Knowledge of this predictive factors may help to develop more comprehensive disease prevention strategies for MDR-TB, avoiding the risks expressed regarding drug resistance expansion.

Key words: Multidrug-Resistant Tuberculosis; Risk factors; Communicable Disease Control; Socioeconomic Factors; Health Care Quality, Access, and Evaluation.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interests.

FUNDING

This work was supported by: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - São Paulo Research Foundation (FAPESP) grant number 2017/11040-4.

INTRODUCTION

Tuberculosis (TB) is a serious public health problem for millions of people every year and is one of the leading causes of death worldwide. Estimates from the World Health Organization (WHO) indicate that 10 million new cases of the disease occurred in 2018, of which approximately 400,000 people had multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), which is defined as resistance in at least two of the main medications used in the treatment of TB, isoniazid and rifampicin [1].

MDR-TB cases require bacteriological confirmation through drug sensitivity testing, which is not always universally available to the population. In addition, its treatment is more complex when compared to those with drug-sensitive TB (Tb) due to the need for the administration of second-line drugs for periods ranging from 9 to 20 months and the increased occurrence of serious adverse events [2].

As a result, treatment success is relatively low, the average care costs of MDR-TB sufferers are up to six times higher and only one in three are diagnosed and start treatment [1]. Given the complexity of drug resistance and the risks of it spreading, it can be considered a threat to the achievement of both the End-TB Strategy and the Millennium Sustainable Development goals and targets, calling for the intensification of global efforts to address its prevention [2].

In Brazil, in 2016, there were 1,044 drug-resistant cases, among which 25.7% were diagnosed with MDR-TB [3]. In the subnational context, the state of São Paulo, one of

Brazil's main economic and political regions, is considered a key scenario for TB prevention and care, as it has the largest absolute number of new TB cases and second largest number of MDR-TB cases in the country [4].

It is important to mention that there are few studies conducted in the Brazilian scenario on MDR-TB, resulting in a significant gap in knowledge about the disease. In addition, identifying risk factors for MDR-TB in different regions of the world and with different epidemiological scenarios may help to develop more comprehensive disease prevention strategies for each context [5]. Therefore, this study aimed to identify the determinants of MDR-TB considering individual, community factors and access to health services in São Paulo state, Brazil.

METHODS

Study design and scenario

This is a retrospective cohort study conducted in 645 municipalities in São Paulo state, one of the 27 federal units in Brazil. The São Paulo state is located in the southeastern region of the country, with an estimated population of 45 million inhabitants, representing approximately 22% of the entire Brazilian population [6].

Reference population, data collection and analysis

The population consisted of confirmed TB cases, whether TBs or MDR-TB, registered in the Tuberculosis Patient Control System (TBWeb) between 2006 and 2016, residing in São Paulo municipalities at the time of diagnosis.

Regarding the classification of the municipality of residence, those who resided there at the time of their diagnosis were considered, regardless of whether the treatment had been

given in other locations or if a change of residence had occurred. In the case of those deprived of liberty, the municipality of residence was classified using the location of the prison unit.

The following exclusion criteria were adopted: the absence of filling in the place of residence in the registration form; and registrations presenting other forms of TB resistance. Cases considered to be duplicated were also excluded. The individual's full name, and the full name of the mother and date of birth of the individuals were used as reference.

For TB cases, the most recent registrations in TBWeb were included in the analytical steps, while for MDR-TB cases, the first registration with this diagnosis were used, regardless of whether they had subsequent records. The justification for this choice was given by the very objective proposed for the study, since registrations from future periods could be a consequence of other conditions.

In order to analyze the determining factors for the occurrence of MDR-TB, variables that expressed the individual, community and access to health services were considered. These factors are in line with the context of social determinants of health, according to the conceptual framework elaborated by WHO [7].

Considering this theoretical framework, a multilevel analysis structure was designed relating individual population data and aggregated variables (ecological level) that characterized the municipalities of residence of the individuals. This information was collected through different information systems and official publications of the Brazilian government, as presented in Table 1.

Statistical analysis

Initially, descriptive analyzes of the TBs and MDR-TB cases were performed by describing their sociodemographic and clinical-operational characteristics. In order to identify the determinants associated with MDR-TB, data were dichotomized between TBs and MDR-

TB cases. Assuming that the response variable followed a binomial distribution, a logistic regression was performed considering the spatial hierarchical Bayesian approach. The fixed effects of this analysis are presented in Table 1, which are both at the individual and household level (municipality of residence).

The absence of filling in the independent variables in the registration forms was verified. The non-responses were introduced into the model as a category in their respective variables, called: ethnicity; schooling; sputum smear examination; culture examination; X-ray.

The year of diagnosis of the individual was incorporated as a discrete variable (2006 to 2016), i.e, one of the fixed effects of the model. At the aggregate level, the variables of the municipalities of residence of those affected by the disease were dichotomized considered as the cutoff criterion for the state median.

Due to the large number of variables proposed in the explanatory model, a selection of these variables was performed by the stepwise method through the Bayesian Information Criterion (BIC), which used statistical significance values (p value) less than 0.1 for the inclusion of variables in the multiple logistic regression model as a criterion. Next, the final model was selected from the lowest Watanabe – Akaike Information Criterion (WAIC) value identified by the backward elimination method.

After the construction of the statistical model with fixed effects, the area-specific effect was incorporated as a random effect. This distribution was introduced considering the Besag, York and Mollié model [8]. This model allows the calculation of Relative Risk (RR) from the posterior distribution of spatial analysis units.

Table 1: Variables listed for analysis, description, method of obtaining and data source

Analytical Dimension	Variable	Indicator Description	Period	Data source
Dependent variable (response)				
Individual level	Sensitive Tuberculosis / Multidrug-Resistant Tuberculosis	Diagnosis on registration form	2006-2016	TB-WEB
Independent Variables (explanatory)				
Individual level	Previous History of Tuberculosis Treatments	Yes / No	2006-2016	TB-WEB
	Ethnicity	White / Black / Brown / Other / No Information	2006-2016	TB-WEB
	Age	≤14 years / 15 - 30 years / 31 to 59 years / ≥60 years	2006-2016	TB-WEB
	Sex	Male / Female	2006-2016	TB-WEB
	Schooling	≤7 years of study / > 7 years of study / No information	2006-2016	TB-WEB
	Date of diagnosis	Year (2006 - 2016)	2006-2016	TB-WEB
	Clinical type of tuberculosis	Pulmonary / Extrapulmonary	2006-2016	TB-WEB
	Diagnostic Form	Through patient's own demand / Active case search by health service	2006-2016	TB-WEB
	Sputum smear examination result	Positive / Negative / No Information	2006-2016	TB-WEB
	Culture examination result	Positive / Negative / Not Performed / No	2006-2016	TB-WEB

continua

		Information		
	X-ray exam result	Non-Cavity / Cavity / No Information	2006-2016	TB-WEB
	Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)	Yes / No	2006-2016	TB-WEB
	Diabetes mellitus	Yes / No	2006-2016	TB-WEB
	Alcoholism	Yes / No	2006-2016	TB-WEB
	Mental disease	Yes / No	2006-2016	TB-WEB
	Illicit drug use	Yes / No	2006-2016	TB-WEB
	Smoking	Yes / No	2006-2016	TB-WEB
	Place of residence	Standard residence / Deprived of liberty / No fixed residence	2006-2016	TB-WEB
Aggregate Level (data of the municipality of residence)	Total inhabitants	Below / Above State Median (median = 13,059.5 inhabitants)	2010	2010 Census (IBGE)
	Degree of urbanization	Below / Above State Median (median = 90.43%)	2010	2010 Census (IBGE)
	Demographic density	Below / Above State Median (median = 38.82 inhab./km ²)	2010	2010 Census (IBGE)
	Municipality with prison unit	Yes / No	2018	Secretariat of Penitentiary Administration of SP
	Human development Index	Below / Above State Median (median = 0.73)	2010	2010 Census (IBGE)
	Proportion of people with access to water supply	Below / Above State Median (median =	2010	2010 Census (IBGE)

continua

		99.01%)		
	Proportion of people with access to garbage collection service	Below / Above State Median (median = 99.72%)	2010	2010 Census (IBGE)
	Proportion of people with access to sewage service	Below / Above State Median (median = 96.89%)	2010	2010 Census (IBGE)
	Average Gross Domestic Product in the period	Below / Above the state median (median = \$ 19,699.05)	2006-2016	IBGE
	Proportion of population with per capita monthly nominal income of ¼ to ½ minimum wage	Below / Above the state median (median = 20.16%)	2010	2010 Census (IBGE)
	Proportion of population with per capita monthly nominal income up to ¼ minimum wage	Below / Above State Median (median = 5.28%)	2010	2010 Census (IBGE)
	Gini Index	Below / Above State Median (median = 0.40)	2010	2010 Census (IBGE)
	Average Coverage of <i>Bolsa Família</i> Program in the period	Below / Above State Median (median = 8.99%)	2006-2016	Senarc (Ministry of Citizenship) - Single Registry
	Average coverage of Primary Care in the period	Below / Above State Median (median = 89.97%)	2006-2016	National Register of Health Facilities (CNES)
	Average coverage of the Family Health Strategy in the period	Below / Above State Median (median = 54.18%)	2006-2016	National Register of Health Facilities (CNES)

continua

Proportion of treatment dropouts in the period	Below / Above State Median (median = 5.91%)	2006-2016	TB-WEB
Cases diagnosed after death in the period	No / Yes	2006-2016	TB-WEB
Proportion of Sensitivity Tests performed in the period	Below / Above State Median (median = 0%)	2006-2016	TB-WEB
Proportion of Directly Observed Treatments performed during the period	Below / Above State Median (median = 60.46%)	2006-2016	TB-WEB
Proportion of cases diagnosed in Accident and Emergency and / or Hospitalization in the period	Below / Above State Median (median = 10%)	2006-2016	TB-WEB
Proportion of cases diagnosed by active search by health services in the period	Below / Above State Median (median = 1.04%)	2006-2016	TB-WEB
Proportion of sputum smear microscopy performed in the period	Below / Above State Median (median = 41.40%)	2006-2016	TB-WEB
Proportion of cultures performed in the period	Below / Above State Median (median = 14.28%)	2006-2016	TB-WEB
Proportion of Human Immunodeficiency Virus (HIV) tests performed during the period	Below / Above State Median (median = 42.65%)	2006-2016	TB-WEB
Average public expenditure	Below / Above State Median	2007-2013	SEADE Foundation

continua

conclusão

	invested in health per inhabitant in the period	(median = R \$ 610.67 per inhabitant)		
	Average number of nurses per thousand inhabitants in the period	Below / Above State Median (median = 2.86 per 1000 population)	2013-2016	SEADE Foundation
	Average number of doctors per thousand inhabitants in the period	Below / Above State Median (median = 1.99 per 1000 population)	2013-2016	SEADE Foundation
	Average number of nursing technicians per thousand inhabitants in the period	Below / Above State Median (median = 1.18 per 1000 population)	2013-2016	SEADE Foundation
	Average number of nursing assistants per thousand inhabitants in the period	Below / Above State Median (median = 3.10 per 1000 population)	2013-2016	SEADE Foundation

The Jenks Natural Breaks method was considered as a criterion for interval construction [9] for maps with RR representations. A non-informative priori was considered in the analyzes and a posteriori distribution was obtained using the Integrated Nested Laplace Approximation (INLA) in the R-INLA package [10]. Odds Ratios (OR) and Credibility Intervals were obtained in 95% (95% CI) of posteriori distributions. The analyzes were performed using the R software and the maps were prepared using ArcGis 10.6.

Ethical aspects

The study was approved by the Human Ethics Committee of the University of São Paulo at Ribeirão Preto College of Nursing (CAAE 99805318.0.0000.5393).

RESULTS

There were 194,251 cases of diagnosed TB and, after removing the duplicates, 167,726 cases remained, among which 866 were diagnosed as MDR-TB. The characteristics of those diagnosed with the sensitive and resistant form of the disease are presented in Table 2.

The predominant epidemiological profile between TBs and MDR-TB was relatively similar, with a higher prevalence of cases among white individuals, between 31 and 59 years old, male, with seven years of schooling and pulmonary disease. Regarding the clinical examinations, the cases diagnosed with MDR-TB performed TB tests more frequently, this is a constant for all three exams analyzed in the present investigation.

Table 2: Characteristics of cases of sensitive and multidrug-resistant tuberculosis in the state of São Paulo, 2006 to 2016, Brazil

Variable	Sensitive Tuberculosis n (%)	Multidrug-resistant tuberculosis n (%)
Previous history of tuberculosis		
No	155363 (93%)	392 (45.3%)
Yes	11497 (6.8%)	474 (54.7%)
Ethnicity		
White	63999 (38.5%)	375 (43.3%)
Black and brown	55131 (33%)	289 (33.4%)
Others	2172 (1.3%)	6 (0.7%)
Uninformed	45558 (27.3%)	196 (22.6%)
Age		
Up to 14 years	5360 (3.2%)	8 (1%)
15 to 30 years	56776 (34%)	274 (31.6%)
31 to 59 years old	85587 (51.3%)	527 (60.8%)
60 years or older	19137 (11.5%)	57 (6.6%)
Sex		
Male	114627 (68.7%)	612 (70.7%)
Feminine	52233 (31.3%)	254 (29.3%)
Schooling		
≤ 7 years of study	67500 (40.4%)	388 (44.8%)
> 7 years of study	58533 (35.1%)	328 (37.9%)
Uninformed	40827 (24.5%)	150 (13.3%)
Clinical Form		
Pulmonary	139186 (83.4%)	837 (96.6%)
Extrapulmonary	27674 (16.6%)	29 (3.4%)
Discovery Form		

continua

No active search	96957 (58.1%)	540 (60.4%)
Active Search	69902 (41.9%)	326 (39.6%)
Sputum smear examination result		
Positive	90716 (54.4%)	676 (78.1%)
Negative	43991 (26.3%)	136 (15.7%)
Uninformed	32153 (19.3%)	54 (6.2%)
Culture examination result		
Positive	41818 (25.1%)	538 (62.2%)
Negative	21472 (12.9%)	54 (6.2%)
Not performed	83322 (50%)	215 (24.8%)
Uninformed	20248 (12.1%)	59 (6.8%)
X-ray exam result		
Non-cavity	105346 (63.1%)	532 (61.4%)
Cavity	25174 (15.1%)	213 (24.6%)
Uninformed	36340 (21.8%)	121 (14%)
AIDS		
Positive	16265 (9.7%)	106 (12.2%)
Negative	150595 (90.3%)	760 (87.8%)
Diabetes mellitus		
Yes	9195 (5.5%)	99 (11.4%)
Not	157665 (94.5%)	767 (88.6%)
Alcoholism		
Yes	22899 (13.7%)	175 (20.2%)
Not	143961 (86.3%)	691 (79.8%)
Mental disease		
Yes	2778 (1.7%)	9 (1%)
Not	164082 (98.3%)	857 (99%)
Illicit drug use		
Yes	13423 (8%)	80 (9.2%)

Not	153437 (92%)	786 (90.8%)
Smoking		
Yes	11605 (7%)	55 (7%)
Not	155255 (93%)	811 (93%)
Place of residence		
Standard Residence	147185 (88.2%)	799 (92.3%)
Deprived of liberty	15998 (9.6%)	50 (5.7%)
No fixed residence	3677 (2.2%)	17 (2%)

It was observed that the diagnosis through active search was less usual and the most frequent comorbidities in both groups were alcoholism and Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). In relation to the place of residence, living in a standard dwelling was the most recurring feature.

In order to identify the determinants of MDR-TB in relation to sensitive TB cases, the explanatory variables were initially selected to be included into the model by the stepwise method and BIC criterion. Among the 52 initial variables determined for the analysis, 21 were selected for insertion into the multiple model (Supplementary Material 1). The final model shows its results with and without the spatial effect, as presented in Table 3.

The final result with the spatial component was relatively better than that without the spatial effect, given the reduction of the WAIC value. Regarding the variables at the individual level, presenting previous history of TB (OR: 13.86; 95% CI: 12.06 - 15.93), positive culture examination (OR: 5.26; 95% CI: 4.44 - 6.23) and smear microscopy (OR: 1.74; 95% CI: 1.44 - 2.12), diagnosed with diabetes mellitus (OR: 2.34; 95% CI: 1.87 - 2.91), reside at standard housing (OR: 2.62; 95% CI: 1.91 - 3.60), x-ray examination with detection of pulmonary cavities (OR: 1.35; 95% CI: 1.15 - 1.60) and being diagnosed without active search (OR: 1.26; 95% CI: 1.09 - 1.46) were factors that increased the chances of developing MDR-TB.

Two individual variables had a protective effect on the occurrence of MDR-TB. The first was the lack of completion in the x-ray examination notification form (OR: 0.68; 95% CI: 0.55 - 0.85), and the second was the individual's year of diagnosis. Over the period analyzed, the chance of developing MDR-TB relative to sensitive TB decreased by 11% (OR: 0.89; 95% CI: 0.87 - 0.91).

Table 3: A posteriori distribution of fixed effects with and without spatial component of binary logistic regression analysis of determinants of multidrug-resistance tuberculosis in the state of São Paulo, Brazil, 2006 to 2016

Variable	Odds Ratio (95% CI)	Odds Ratio (95% CI)	
Fixed effect	Model without component Space *	Component model Spatial§	
Previous history of tuberculosis			
No	1	1	
Yes	13.91 (12.10 - 15.99)	13.86 (12.06 - 15.93)	
Culture examination result			
Not performed	1	1	
Positive	5.24 (4.42 - 6.20)	5.26 (4.44 - 6.23)	
Negative	1.24 (0.91 - 1.69)	1.24 (0.91 - 1.69)	
Uninformed	0.88 (0.65 - 1.18)	0.86 (0.64 - 1.16)	
Year of diagnosis (discrete type)	0.89 (0.87 - 0.91)	0.89 (0.87 - 0.91)	
Diabetes mellitus			
Negative	1	1	
Positive	2.34 (1.87 - 2.91)	2.34 (1.87 - 2.91)	
Place of residence			
Deprived of liberty	1	1	
No fixed residence	0.91 (0.52 - 1.62)	0.92 (0.52 - 1.63)	
Standard Residence	2.60 (1.89 - 3.56)	2.62 (1.91 - 3.60)	
Proportion of HIV tests performed (ecological variable)			
> 42.65%	1	1	conclusão
≤42.65%	1.47 (1.26 - 1.72)	1.50 (1.25 - 1.80)	continua

Sputum smear examination result		
Negative	1	1
Positive	1.75 (1.44 - 2.12)	1.74 (1.44 - 2.12)
Uninformed	0.97 (0.69 - 1.34)	0.98 (0.70 - 1.34)
X-ray exam result		
Non-cavity	1	1
Cavity	1.35 (1.14 - 1.59)	1.35 (1.15 - 1.60)
Uninformed	0.68 (0.55 - 0.84)	0.68 (0.55 - 0.85)
Cases diagnosed after death (ecological variable)		
No	1	1
Yes	1.51 (1.19 - 1.93)	1.50 (1.17 - 1.93)
Proportion of population with per capita monthly nominal income of ¼ to ½ minimum wage (ecological variable)		
≤20.16%	1	1
> 20.16%	1.57 (1.34 - 1.84)	1.57 (1.30 - 1.88)
Discovery Form		
Active Search	1	1
No active search	1.26 (1.09 - 1.46)	1.26 (1.09 - 1.46)
Random Effect (Spatial Component)		Mean posterior distribution (95% CI)
Precision for analysis unit	-	73.02 (72.99 - 73.06)
Φ for analysis unit	-	0.11 (0.10 - 0.12)

* *Watanabe-Akaike Information Criterion (WAIC): 8636.69*

§ *Watanabe-Akaike Information Criterion (WAIC): 8624.78*

Regarding community factors and access to health services at the ecological level, it was observed that the proportion of Human Immunodeficiency Virus (HIV) tests performed among patients with TB less than or equal to 42.65% (OR: 1.50; 95% CI: 1.25 - 1.80), have cases diagnosed after death (OR: 1.50; 95% CI: 1.17 - 1.93) and have a ratio higher than 20.16% in the municipal population with a monthly per capita nominal income of $\frac{1}{4}$ to $\frac{1}{2}$ minimum wage (OR: 1.57; 95% CI: 1.30 - 1.88), increasing the chances of MDR-TB in those residents in these locations.

From the mean posteriori distribution of the spatial random effect, spatial RR maps of the municipalities were developed for the occurrence of MDR-TB (Figure 1). The spatial RR ranged from 0.90 to 1.16, and among the 645 municipalities in the state, 28 (4.3%) had a risk of MDR-TB (RR = 1.02 to 1.16), 285 (44.2%) had protective characteristics for the disease (RR = 0.90 to 0.99) and the predominance of the municipalities (n = 332, 51.5%) was not associated with the occurrence of MDR-TB (RR = 1.00 to 1.01).

To understand the uncertainties of the event in question, the RR probability map was greater than one was prepared, i.e., the chance of the municipality presenting a risk for MDR-TB. It was found that the areas considered at risk did not tend to form clusters in the space.

DISCUSSION

The study aimed to identify the determinants of MDR-TB in the São Paulo state, a pioneering research considering its multilevel Bayesian spatial methodology, which allowed the incorporation of individual, community factors and access to health services.

It was identified that both individual and community factors and access to health service were associated with the occurrence of MDR-TB. The results confirmed previous evidence regarding the history of previous TB treatment, which is most likely the most

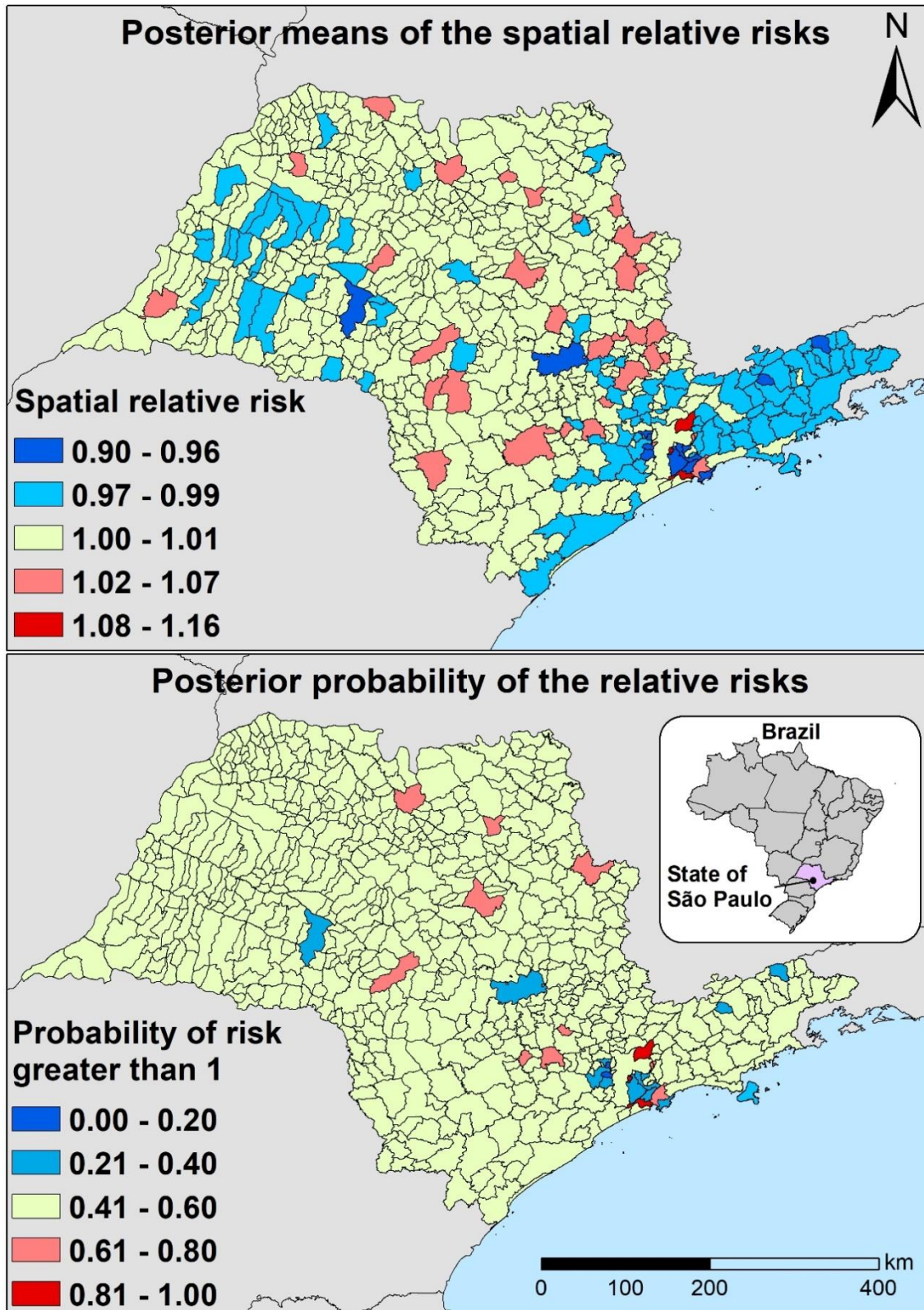
prominent risk condition for MDR-TB development, judging by its effect regardless of geographic context [5].

In the study, individuals who had a previous history of treatment represented those who completely underwent treatment, failed or did not adhere, meaning that in order to prevent the development of MDR-TB, it is necessary to consider variations in adherence to TB treatment, in the pharmacokinetic profile of the drugs used and the pharmacogenetics of those affected by TB [5,11,12].

The results highlight the need to improve the care provided to individuals diagnosed with TB by ensuring the optimal drug dose, effective and authentic drug use, individual-centered care, improved quality of care, and access to drug sensitivity testing [13]. In addition, it is important to consider the monitoring actions of therapeutic interventions with an experienced multiprofessional team in order to achieve greater chances of treatment success [14].

Diabetes mellitus was the only one of the comorbidities analyzed to be associated with the development of MDR-TB, a finding that corroborates previous studies [15,16]. There is ample evidence that diabetes mellitus is a risk factor for TB infection [17], but the reasons for this increase in the risk of MDR-TB are still poorly understood and findings in the scientific literature are quite controversial. Some hypotheses highlight that a possible slower response to TB drug treatment and compromised immune system, which facilitates the occurrence of infections in the body, along with other prevalent health problems, such as peripheral nerve damage and reduced blood flow to extremities could be risk factors [18].

Figure 1: Map of the mean posteriori distribution of relative risk and later likelihood that relative risks are greater than 1 for multidrug-resistant tuberculosis, São Paulo, Brazil, 2006 to 2016



The authors highlight that individuals with both diseases should be closely monitored for dosage and drug regimen adjustments; and that anti-TB treatment should be reviewed and differentiated from those diagnosed with TB alone in order to avoid drug resistance [19]. Given a global scenario of the diabetes mellitus epidemic [20] and the high incidence of TB in many countries [1], recognizing this risk may be essential for MDR-TB prevention actions. However, it is important to emphasize the need for further investigations to understand this relationship more clearly and how control interventions can be implemented.

In this study, the place of residence was evaluated considering whether the individual was in prison, homeless or living in ordinary accommodation. As a result, it was identified that living in ordinary accommodation was related to the occurrence of MDR-TB cases, which contradicts some studies [21,22]. However, according to Pradipta et al., the relationship of housing with drug resistance may vary greatly depending on the context in which it is analyzed. As an example, in a study conducted in London, high TB resistance rates were commonly related to the living conditions of homeless and people deprived of liberty, however, this population subgroup accounted for approximately half of the country's total patients [23], a highly differentiated profile from the one the present study proposed to analyze, which presented less than 8% of MDR-TB cases.

Consequently, the present results may reflect a specific MDR-TB scenario in which the health care provided to this population subgroup is of a different quality, to the point of avoiding the occurrence of MDR-TB; or that those who live on the streets or in prisons are not diagnosed in a timely manner, resulting in the underreporting of MDR-TB cases [24].

Another point observed as a risk factor for MDR-TB was the identification of cases, and that diagnosis other than from active search represented a risk for the outcome in question. This means that individuals detected in emergency units, through hospitalizations or even spontaneous demand were more likely to develop resistance to anti-TB drugs. Thus,

there is a hypothesis that there is a difficulty in the timely detection of TB cases in the state, either due to difficulties in identifying the symptoms of the disease, lack of diagnostic resources, deficiencies in access to health actions and services or low sensitivity of the health surveillance system [25].

The final explanatory model showed the risk of MDR-TB occurrence in relation to the results of TB diagnostic tests. The positive culture test had the highest risk for outcome among the diagnostic forms analyzed. This test is characterized by both the high specificity and sensitivity for bacteriological confirmation of TB compared to direct sputum microscopy as well as a reference (gold standard) in phenotypic testing for drug susceptibility testing [2]. However, performing the culture requires adequate logistic organization for the collection, storage and transport of samples, as well as specific laboratory resources to prevent contamination and enable proper bacterial growth, which can often require up to eight weeks [26].

The access to this technology is not always equally available to the population, which may be one of the reasons for identifying a predominance of the test for individuals with MDR-TB, given the 30% difference compared to TBs. This indicates that health professionals recommend culture testing to individuals with more critical clinical conditions or a history of previous TB treatment. In Brazil, it is recommended that culture for mycobacteria with antimicrobial susceptibility testing is performed in all diagnosed or suspected of TB cases, something which the present study may present as a limitation in the state [26].

Positive sputum smear microscopy and x-ray with the presence of pulmonary cavities were also related to MDR-TB. Bacilloscopy was predominantly used for TB diagnosis, probably because it is a simple, safe method that can detect 60% to 80% of pulmonary TB cases [26].

On the other hand, chest X-ray imaging is an appropriate method for initial assessment and follow-up of TB cases, as it enables the identification of radiological patterns suggestive of the disease, such as the pulmonary cavities caused by extensive caseous necrosis as a result of the pathogen's own action [27]. The relationship between the pathological process of lung cavitation and the development of MDR-TB has been reported in previous research [28,29], including the higher prevalence of this event in people who have TB and diabetes mellitus [30].

The association of the three diagnostic tests with the analyzed outcome may be related to the higher degree of infectivity and bacillary burden to which individuals with MDR-TB present, resulting in greater positivity in the bacteriological exams and high chances of the processes causing cavities in the lungs [27,31].

The characteristic of the municipalities of residence of the studied population was also related to MDR-TB. Regarding the actions for the prevention and control of TB, municipalities with HIV testing below the state average and which diagnosed cases via necropsy were more likely to present cases of resistance.

Routine HIV testing for individuals diagnosed with TB is admittedly important for disease control, regardless of the epidemiological context. Barriers to testing in municipalities may vary, but integration between HIV and TB testing and counseling services can improve the coverage of testing [32].

In a study that performed autopsies of patients admitted to a tertiary service, it was possible to show that the MDR-TB cases were mostly undiagnosed, reflecting the difficulty in detecting these cases [33]. Both variables, which consider access to health services, indicate some fragility in the TB care network in the municipalities, which may represent a risk for the emergence of MDR-TB.

In terms of contextual and or community variables, there was an increased risk of MDR-TB when considering a proportion of the municipality's inhabitants with income between $\frac{1}{4}$ and $\frac{1}{2}$ of the minimum wages (equivalent to US\$240 to US\$485 per month), meaning that the higher the number of people with low income, the higher the chances of resistance. This finding corroborates previous evidence [34,35], reaffirming the relevance of social determinants of health for MDR-TB and the importance of social protection as an intervention [36].

The spatial distribution of MDR-TB showed a mild capacity to explain the occurrence of the disease in the state. This may be an effect of the small transmission of resistant bacillus between municipalities, representing an autochthonous transmission chain of the disease. This finding agrees with results found in Portugal [37] and Brazil [38].

The study has limitations regarding its research design, in which secondary data collected in a health information system may have inaccuracies with the epidemiological reality of TB. Also related to this, considering the complexity involved in the diagnosis of MDR-TB, underreporting may occur frequently.

In conclusion, preventing, controlling, monitoring, investigating and monitoring MDR-TB growth is a global priority and requires interventions to address its determinants, which the analyzes conducted in this study were able to highlight across a broad spectrum of individual, community variables, and access to health services. Thus, TB elimination goals can be achieved in a timely manner, avoiding the risks expressed regarding drug resistance expansion.

REFERENCES

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
2. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
3. Brasil. Boletim Epidemiológico Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde. 2017; Available from: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/marco/23/2017-V-48-N-8-Indicadores-priorit-rios-para-o-monitoramento-do-Plano-Nacional-pelo-Fim-da-Tuberculose-como-Problema-de-Sa--de-P--blica-no-Brasil.pdf>
4. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico - Brasil Livre da Tuberculose: evolução dos cenários epidemiológicos e operacionais da doença. 2019. Available from: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/22/2019-009.pdf>
5. Pradipta IS, Forsman LD, Bruchfeld J, Hak E, Alffenaar JW. Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and meta-analysis. Vol. 77, Journal of Infection. W.B. Saunders Ltd; 2018. p. 469–78.
6. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Base de informações do Censo Demográfico 2010: Resultados do Universo por setor censitário. Rio de Janeiro; 2011. Available from: http://www.ipea.gov.br/redeipea/images/pdfs/base_de_informacoess_por_setor_censitario_universo_censo_2010.pdf
7. World Health Organization (WHO). A Conceptual framework for action on the Social Determinants of Health. World Health Organization Geneva. 2010. Available from:

https://www.who.int/sdhconference/resources/ConceptualframeworkforactiononSDH_eng.pdf

8. Riebler A, Sørbye SH, Simpson D, Rue H. An intuitive Bayesian spatial model for disease mapping that accounts for scaling. *Stat Methods Med Res.* 2016;25(4):1145–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27566770>
9. Richardson S, Thomson A, Best N, Elliott P. Interpreting posterior relative risk estimates in disease-mapping studies. *Environ Health Perspect.* 2004 Jun;112(9):1016–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15198922>
10. Rue H, Martino S, Chopin N. Approximate Bayesian inference for latent Gaussian models by using integrated nested Laplace approximations. *J R Stat Soc Ser B (Statistical Methodol.* 2009 Apr;71(2):319–92. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1467-9868.2008.00700.x>
11. Srivastava S, Pasipanodya JG, Meek C, Leff R, Gumbo T. Multidrug-resistant tuberculosis not due to noncompliance but to between-patient pharmacokinetic variability. *J Infect Dis.* 2011 Dec 15;204(12):1951–9.
12. Pasipanodya JG, Srivastava S, Gumbo T. Meta-analysis of clinical studies supports the pharmacokinetic variability hypothesis for acquired drug resistance and failure of antituberculosis therapy. Vol. 55, *Clinical Infectious Diseases.* 2012. p. 169–77.
13. Kendall EA, Sahu S, Pai M, Fox GJ, Varaine F, Cox H, et al. What will it take to eliminate drug-resistant tuberculosis? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2019;23(5):535–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31097060>
14. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Executive Summary: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Vol. 63, *Clinical Infectious Diseases.* Oxford University Press; 2016. p. 853–67.

15. Song W, Shao Y, Liu J, Tao N, Liu Y, Zhang Q, et al. <p>Primary drug resistance among tuberculosis patients with diabetes mellitus: a retrospective study among 7223 cases in China. *Infect Drug Resist.* 2019 Aug;Volume 12:2397–407.
16. Liu Q, Li W, Xue M, Chen Y, Du X, Wang C, et al. Diabetes mellitus and the risk of multidrug resistant tuberculosis: A meta-analysis. *Sci Rep.* 2017 Dec 1;7(1).
17. Kumar Nathella P, Babu S. Influence of diabetes mellitus on immunity to human tuberculosis. *Immunology.* 2017;152(1):13–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28543817>
18. Carey IM, Critchley JA, Dewilde S, Harris T, Hosking FJ, Cook DG. Risk of infection in type 1 and type 2 diabetes compared with the general population: A matched cohort study. *Diabetes Care.* 2018 Mar 1;41(3):513–21.
19. van Crevel R, Koesoemadinata R, Hill PC, Harries AD. Clinical management of combined tuberculosis and diabetes. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018;22(12):1404–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30606312>
20. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Apr;138:271–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29496507>
21. El Sahly HM, Teeter LD, Pawlak RR, Musser JM, Graviss EA. Drug-resistant tuberculosis: a disease of target populations in Houston, Texas. *J Infect.* 2006 Jul;53(1):5–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16310855>
22. Elmi OS, Hasan H, Abdullah S, Jeab MZM, Alwi Z Bin, Naing NN. Multidrug-resistant tuberculosis and risk factors associated with its development: A retrospective study. *J Infect Dev Ctries.* 2015 Oct 1;9(10):1076–85.
23. Story A, Murad S, Roberts W, Verheyen M, Hayward AC. Tuberculosis in London:

The importance of homelessness, problem drug use and prison. *Thorax*. 2007 Aug;62(8):667–71.

24. Moreira TR, Fávero JL, Maciel ELN. Tuberculose no sistema prisional capixaba. *Rev Bras Pesqui em Saúde*. 2010;12(1):26–33.

25. Andrade RL de P, Scatolin BE, Wysocki AD, Beraldo AA, Monroe AA, Scatena LM, et al. Tuberculosis diagnosis: Primary health care or emergency medical services? *Rev Saude Publica*. 2013 Dec;47(6):1149–58.

26. Brasil, Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. 2019. Available from: www.saude.gov.br/

27. Gadkowski LB, Stout JE. Cavitory pulmonary disease. Vol. 21, *Clinical Microbiology Reviews*. 2008. p. 305–33.

28. Dholakia YN, Shah DP. Clinical profile and treatment outcomes of drug-resistant tuberculosis before directly observed treatment strategy plus: Lessons for the program. *Lung India*. 2013 Oct;30(4):316–20.

29. Unsal E, Güler M, Ofluoglu R, Capan N, Cimen F. Factors associated with treatment outcome in 64 HIV negative patients with multidrug resistant tuberculosis. *J Thorac Dis*. 2013;5(4):435–9.

30. Wang JY, Lee LN, Hsueh PR. Factors changing the manifestation of pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005 Jul;9(7):777–83.

31. Lee HY, Chae KO, Lee CH, Choi SM, Lee J, Park YS, et al. Culture conversion rate at 2 months of treatment according to diagnostic methods among patients with culture-positive pulmonary tuberculosis. *PLoS One*. 2014 Aug 8;9(8).

32. Courtenay-Quirk C, Date A, Bachanas P, Baggaley R, Getahun H, Nelson L, et al. Expanding human immunodeficiency virus testing and counseling to reach tuberculosis clients' partners and families. Vol. 19, *International Journal of Tuberculosis and Lung*

Disease. International Union against Tubercul. and Lung Dis.; 2015. p. 1414–6.

33. Bates M, Mudenda V, Shibemba A, Kaluwaji J, Tembo J, Kabwe M, et al. Burden of tuberculosis at post mortem in inpatients at a tertiary referral centre in sub-Saharan Africa: a prospective descriptive autopsy study. *Lancet Infect Dis.* 2015 May;15(5):544–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25765217>

34. Hargreaves JR, Boccia D, Evans CA, Adato M, Petticrew M, Porter JDH. The Social Determinants of Tuberculosis: From Evidence to Action. *Am J Public Health.* 2011 Apr;101(4):654–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21330583>

35. Lönnroth K, Castro KG, Chakaya JM, Chauhan LS, Floyd K, Glaziou P, et al. Tuberculosis control and elimination 2010-50: cure, care, and social development. Vol. 375, *The Lancet.* 2010. p. 1814–29.

36. Di Gennaro F, Pizzol D, Cebola B, Stubbs B, Monno L, Saracino A, et al. Social determinants of therapy failure and multi drug resistance among people with tuberculosis: A review. Vol. 103, *Tuberculosis.* Churchill Livingstone; 2017. p. 44–51.

37. Oliveira O, Gaio R, Carvalho C, Correia-Neves M, Duarte R, Rito T. A nationwide study of multidrug-resistant tuberculosis in Portugal 2014-2017 using epidemiological and molecular clustering analyses. *BMC Infect Dis.* 2019 Jul 1;19(1):567. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31262256>

38. Dantas NGT, Suffys PN, Carvalho W da S, Gomes HM, de Almeida IN, de Assis LJ, et al. Genetic diversity and molecular epidemiology of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Minas Gerais State, Brazil. *BMC Infect Dis.* 2015 Aug 1;15(1).

Supplementary material 1: Bayesian Information Criterion results and significance values for variable selection for multivariate logistic model using the stepwise method

Variables	BIC	p value*
Age	8959.5	0.081 *
Schooling	8965.8	0.075 *
AIDS	8970.4	0.985
Proportion of treatment dropouts (ecological variable)	8970.4	0.974
Human development Index	8970.4	0.972
Family Health Strategy Coverage	8970.4	0.966
Proportion of cases diagnosed by active search	8970.4	0.917
Proportion of cultures grown	8970.4	0.877
Proportion of people with access to water supply	8970.4	0.838
Average Gross Domestic Product in the period	8970.4	0.818
Proportion of cases diagnosed in Urgency, Emergency and / or Hospitalization	8970.5	0.693
Degree of urbanization	8970.6	0.651
Proportion of population with per capita monthly nominal income up to ¼ minimum wage	8970.7	0.575
		continua

Municipality with prison unit	8970.7	0.565
Doctors per 1000 population	8970.7	0.561
Coverage of the Bolsa Familia Program	8970.8	0.533
Proportion of sputum smears performed	8970.9	0.473
Sex	8970.9	0.468
Proportion of people with access to garbage collection service	8971.1	0.399
Proportion of Directly Observed Treatments Performed	8971.2	0.362
Demographic density	8971.2	0.356
Proportion of Sensitivity Tests Performed	8971.4	0.299
Total inhabitants	8971.7	0.255
Public expenditure on health per inhabitant	8971.8	0.237
Mental disease	8971.8	0.225
Proportion of people with access to sewage service	8972.1	0.193
Smoking	8972.2	0.170
Primary Care Coverage	8972.8	0.119
Nurses per thousand	8973	0.102

continua

inhabitants		
Alcoholism	8973,6	0.074 *
Illicit drug use	8974.6	0.039 *
Nursing assistants per thousand inhabitants	8974.6	0.038 *
Nursing technicians per thousand inhabitants	8974.8	0.036 *
Clinical form of tuberculosis	8975.2	0.027 *
Diagnostic Form	8978.7	0.003 *
Ethnicity	8979.2	> 0.001 *
Proportion of population with per capita monthly nominal income of ¼ to ½ minimum wage	8981.7	> 0.001 *
Proportion of cases diagnosed after death	8983,5	> 0.001 *
X-ray exam result	8986	> 0.001 *
Gini Index	8987.9	> 0.001 *
Family Health Strategy Coverage	8992.2	> 0.001 *
Proportion of HIV tests performed	8992.6	> 0.001 *
Place of residence	9006.4	> 0.001 *
Diabetes mellitus	9014.5	> 0.001 *
Date of diagnosis	9072.6	> 0.001 *

conclusão

continua

Culture examination result	9389.4	> 0.001 *
Previous History of Tuberculosis Treatments	10049.1	> 0.001 *

* Selection criteria: p values >0.1

6.3 Contribuição dos atores nos artigos

- Artigo 1

Concepção, planejamento do estudo, coleta dos dados, análise e interpretação dos dados e responsabilidade pública pelo conteúdo do artigo: Luiz Henrique Arroyo.

Elaboração e revisão do manuscrito: Antônio Carlos Vieira Ramos, Mellina Yamamura, Thais Zamboni Berra, Luana Seles Alves, Aylana de Souza Belchior, Danielle Talita Santos, Josilene Dália Alves, Laura Terenciani Campoy, Marcos Augusto Moraes Arcoverde, Valdes Roberto Bollela, Sidney Bombarda.

Análise, interpretação e elaboração do manuscrito: Carla Nunes.

Concepção, planejamento, análise, interpretação e aprovação da versão final do manuscrito: Ricardo Alexandre Arcêncio.

- Artigo 2

Luiz Henrique Arroyo: conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND I have drafted the work or revised it critically for important intellectual content; AND I have approved the final version to be published; AND I agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved

Mellina Yamamura: conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND I have drafted the work or revised it critically for

important intellectual content; AND I have approved the final version to be published; AND I agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Antônio Carlos Vieira Ramos, Laura Terenciani Campoy, Juliane de Almeida Crispim, Thais Zamboni Berra, Luana Seles Alves, Yan Mathias Alves, Felipe Lima dos Santos, Ludmilla Leidianne Limirio Souza, Alexandre Tadashi Inomata Bruce, Hamilton Leandro Pinto de Andrade, Carla Nunes: drafted the work or revised it critically for important intellectual content; AND I have approved the final version to be published; AND I agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved

Valdes Roberto Bollela: contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND I have drafted the work or revised it critically for important intellectual content; AND I have approved the final version to be published; AND I agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Elias Teixeira Krainski: contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND I have drafted the work or revised it critically for important intellectual content; AND I have approved the final version to be published; AND I agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ricardo Alexandre Arcêncio: contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND I have drafted the work or revised it critically for important intellectual content; AND I have approved the final version to be published; AND I agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo, ao qual composto pelos dois artigos publicados e apresentados nesta tese avançam no conhecimento acerca da TB-MDR no estado de São Paulo e indiretamente no Brasil.

Demonstrou-se os principais fatores relacionados aos desfechos desfavoráveis no tratamento da TB-MDR. Analisar tais desfechos reflete de forma contundente as próprias realidades relacionadas ao cuidado das pessoas afetadas pela TB no estado. O tratamento da TB-MDR não pode ser embasado unicamente na descoberta de novas tecnologias de diagnóstico ou de medicamentos mais eficazes, pois esses aspectos ainda perpassam pela própria realidade de vida das pessoas e não garantem a completude do tratamento e a cura dos indivíduos.

Como exemplo desta realidade, o uso de drogas ilícitas foi um fator de risco que levanta questões acerca do cuidado integral desses indivíduos e a necessidade de estratégias singulares para acompanhar esta população. Indivíduos com tais características podem apresentar uma maior vulnerabilidade social e concomitantemente, vivenciarem uma relativa dificuldade de acesso aos serviços de saúde, marginalização e diversos outros problemas de saúde.

Dessa forma, através das evidências levantadas neste projeto de pesquisa, fica evidente a necessidade de políticas nacionais que atentem-se ao manejo desses indivíduos, não excluindo, ainda, o urgente diálogo entre profissionais da saúde, gestores, organizações da sociedade civil e a própria população em vulnerabilidade social. Através do rompimento de barreiras estruturais será possível alcançar uma resposta contundente no cuidado daqueles acometidos pela TB-MDR.

Somado a isso, ainda foram evidenciados os determinantes associados ao desenvolvimento da TB-MDR. Identificar esses fatores está diretamente relacionado a Estratégia para o fim da TB, pois apresenta alguns dos principais elementos a serem investidos para o controle da doença.

Como esperado, alguns dos fatores mais clássicos relacionados ao risco da ocorrência da TB-MDR foram reforçados, como a existência de tratamentos anteriores e contato prévio com medicamentos anti- TB. Entretanto, foram levantados outros fatores que devem ser

levados em consideração pelos profissionais responsáveis pelo cuidado da população, como o caso do Diabete Mellitus.

Ademais, foi demonstrado a relação das condições socioeconômicas e a performance dos serviços de saúde com a incidência da TB-MDR nos municípios paulistas. Essa evidência reforça o pensamento que para o controle e prevenção da TB é necessário abordar um espectro amplo de determinantes. Para reduzir o impacto da TB-MDR e um possível risco de crescimento desses casos na população é primordial ampliar as ações intersetoriais, reduzindo desigualdades e aumentando a possibilidade de acesso à serviços e bens indispensáveis para o bem-estar e qualidade de vida das pessoas.

Como exprimido nos resultados desta pesquisa, o enfrentamento da TB é uma tarefa complexa e que convoca a população como um todos na tarefa de repensar as formas de exclusão e de desigualdades que perpassam por gerações no país. Contudo, mesmo perante este árduo trabalho, a eliminação da TB deve ser um compromisso sólido de uma nação comprometida com a superação de suas injustiças e mazelas há tantos anos vivenciadas.

ABDELLA, Kedir e colab. **Drug resistance patterns of Mycobacterium tuberculosis complex and associated factors among retreatment cases around Jimma, Southwest Ethiopia.** BMC Public Health, v. 15, n. 1, p. 599, 2 Jul 2015. Disponível em: <<http://bmcpublikealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-015-1955-3>>. Acesso em: 14 jul 2020.

AL AMMARI, Maha e colab. **Drug resistant tuberculosis in Saudi Arabia: An analysis of surveillance data 2014-2015.** Antimicrobial Resistance and Infection Control, v. 7, n. 1, 22 Jan 2018. Disponível em: <pmc/articles/PMC5778613/?report=abstract>. Acesso em: 14 jul 2020.

ALENE, Kefyalew Addis e ADANE, Akilew Awoke e colab. **Knowledge and practice of health workers about control and prevention of multidrug-resistant tuberculosis in referral hospitals, Ethiopia: A cross-sectional study.** BMJ Open, v. 9, n. 2, p. 22948, 1 Feb 2019. Disponível em: <<http://bmjopen.bmj.com/>>. Acesso em: 14 jul 2020.

ALENE, Kefyalew Addis e VINEY, Kerri e colab. **Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in northwest Ethiopia: A case-control study.** Transboundary and Emerging Diseases, v. 66, n. 4, p. 1611–1618, 1 Jul 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30924283/>>. Acesso em: 14 jul 2020.

ALIKHANOVA, Natavan e colab. **First national survey of anti-tuberculosis drug resistance in Azerbaijan and risk factors analysis.** Public Health Action, v. 4, n. Suppl 2, p. S17–S23, 21 Out 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26393092/>>. Acesso em: 14 jul 2020.

ARROYO, Luiz Henrique e colab. **Determinants of multidrug-resistant tuberculosis in São Paulo—Brazil: a multilevel Bayesian analysis of factors associated with individual, community and access to health services.** Tropical Medicine & International Health, v. 25, n. 7, p. 839–849, 28 Jul 2020. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tmi.13409>>. Acesso em: 15 jul 2020.

ARROYO, Luiz Henrique e colab. **Predictive model of unfavorable outcomes for multidrug-resistant tuberculosis TT - Modelo preditivo dos desfechos desfavoráveis da tuberculose multidroga-resistente.** Revista de Saúde Pública, 2019.

AZNAR, M. L. e colab. **Prevalence and risk factors of multidrug-resistant tuberculosis in**

Cubal, Angola: A prospective cohort study. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, v. 23, n. 1, p. 67–72, 1 Jan 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30674377/>>. Acesso em: 14 jul 2020.

BALLESTERO, Jaqueline Garcia de Almeida e colab. **Management of multidrug-resistant tuberculosis: main recommendations of the Brazilian guidelines.** Jornal Brasileiro de Pneumologia, v. 46, n. 2, 2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132020000200501&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 9 jul 2020.

BAYA, Bocar e colab. **Clinical risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in Mali.** International Journal of Infectious Diseases, v. 81, p. 149–155, 1 Abr 2019. Disponível em: <pmc/articles/PMC6481646/?report=abstract>. Acesso em: 14 jul 2020.

BECERRA, Mercedes C. e colab. **Transmissibility and potential for disease progression of drug resistant Mycobacterium tuberculosis: Prospective cohort study.** The BMJ, v. 367, 24 Out 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.15894>>. Acesso em: 14 jul 2020.

BIRU, Daniel e WOLDESEMAYAT, Endrias Markos. **Determinants of drug-resistant tuberculosis in Southern Ethiopia: A case–control study.** Infection and Drug Resistance, v. 13, p. 1823–1829, 2020. Disponível em: <pmc/articles/PMC7305943/?report=abstract>. Acesso em: 9 jul 2020.

BOYD, Rosanna e colab. **Time to treatment for rifampicin-resistant tuberculosis: Systematic review and meta-analysis.** International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, v. 21, n. 11, 1 Nov 2017.

BRASIL e MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil . .** [S.l: s.n.], 2019. Disponível em: <www.saude.gov.br/>. Acesso em: 16 dez 2019.

BRASIL e SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE e MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico de Tuberculose 2020. .** Brasília: [s.n.], 2020.

CAMPELO, Thales Alves e colab. **Molecular characterization of pre-extensive drug resistant Mycobacterium tuberculosis in northeast Brazil.** Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo, v. 62, 2020. Disponível em: <<http://doi.org/10.1590/S1678->

9946202062004>. Acesso em: 14 jul 2020.

CHEN, Songhua e colab. **Risk factors for multidrug resistance among previously treated patients with tuberculosis in eastern China: A case-control study**. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 17, n. 12, Dez 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23916547/>>. Acesso em: 14 jul 2020.

CHUCHOTTAWORN, Charoen e colab. **Risk Factors for Multidrug-Resistant Tuberculosis among Patients with Pulmonary Tuberculosis at the Central Chest Institute of Thailand**. *PLOS ONE*, v. 10, n. 10, p. e0139986, 7 Out 2015. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0139986>>. Acesso em: 14 jul 2020.

CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE (CONASS). **Seminário Internacional Atenção Primária à Saúde: Acesso Universal e Proteção Social**. Brasília. 2013.

CRAIG, G. M. *et al.* Tuberculosis stigma as a social determinant of health: a systematic mapping review of research in low incidence countries. ***International Journal of Infectious Diseases***, v. 56, p. 90–100, 2017.

CRISTIANO DE MELO, Márcio e colab. **Temporal trend of tuberculosis in Brazil Tendência temporal da tuberculose no Brasil Evolución temporal de la tuberculosis en Brasil**. *Cad. Saúde Pública*, v. 36, n. 6, p. 81319, 2020. Disponível em: <<https://products.office.com/>>. Acesso em: 7 jul 2020.

DEMILE, Biresaw e colab. **Risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in a tertiary armed force referral and teaching hospital, Ethiopia**. *BMC Infectious Diseases*, v. 18, n. 1, 31 Maio 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31511112/>>. Acesso em: 14 jul 2020.

DESISSA, Fanta e WORKINEH, Tilaye e BEYENE, Takele. **Risk factors for the occurrence of multidrug-resistant tuberculosis among patients undergoing multidrug-resistant tuberculosis treatment in East Shoa, Ethiopia**. *BMC Public Health*, v. 18, n. 1, 2 Abr 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29606112/>>. Acesso em: 14 jul 2020.

DHEDA, Keertan e colab. **The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis**. *The Lancet. Respiratory medicine*, 15 Mar 2017. Disponível em: <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28344011](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28344011)>. Acesso em: 24 out 2019.

DUROVNI, B. *et al.* The impact of the Brazilian Family Health Strategy and the conditional cash transfer on tuberculosis treatment outcomes in Rio de Janeiro: an individual-level analysis of secondary data. **Journal of public health (Oxford, England)**, p. 1–8, set. 2017.

ELDUMA, Adel Hussein e colab. **Assessment of the risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis in Sudan: a case-control study.** *Epidemiology and Health*, v. 41, p. e2019014, 20 Abr 2019. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31010280>>. Acesso em: 30 set 2019.

ELMI, Omar Salad e colab. **Multidrug-resistant tuberculosis and risk factors associated with its development: A retrospective study.** *Journal of Infection in Developing Countries*, v. 9, n. 10, p. 1076–1085, 1 Out 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26517482/>>. Acesso em: 14 jul 2020.

FARAZI, Aliasghar e colab. **Drug resistance pattern and associated risk factors of tuberculosis patients in the central province of iran.** *Caspian Journal of Internal Medicine*, v. 4, n. 4, p. 785–789, 2013. Disponível em: <pmc/articles/PMC3841781/?report=abstract>. Acesso em: 14 jul 2020.

FENG, Mei e colab. **Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis in China: A meta-analysis.** *Public Health Nursing*, v. 36, n. 3, p. 257–269, 24 Maio 2019. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/phn.12582>>. Acesso em: 8 jul 2020.

FLEURY, S e OUVÉNEY, AM. Política de Saúde: uma política social. GIOVANELLA, L. e colab. (Org.). *Políticas e Sistema de Saúde no Brasil*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2008. p. 23–64.

FLORA, M. S. e colab. **Risk factors of multi-drug-resistant tuberculosis in Bangladeshi population: A case control study.** *Bangladesh Medical Research Council Bulletin*, v. 39, n. 1, p. 34–41, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23923410/>>. Acesso em: 14 jul 2020.

FREGONA, Geisa e colab. **Risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis in Espírito Santo, Brazil.** *Revista de saude publica*, v. 51, p. 41, 27 Abr 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2017051006688>>. Acesso em: 14 jul 2020.

GE, E. e colab. **Transmission of multidrug-resistant tuberculosis in Shanghai: Roles of residential status.** *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, v. 22, n. 12, p. 1462–1468, 1 Dez 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30606318/>>.

Acesso em: 14 jul 2020.

GIRI, Om Prakash e GIRI, Vishal Prakash e NIKHIL, Nishant. **Socio-demographic Profile of MDR-TB and XDR-TB Patients Admitted in DR-TB Centre, North India - PubMed.** J Assoc Physicians India, v. 67, n. 10, p. 61–64, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31571455/>>. Acesso em: 14 jul 2020.

GIRUM, T. *et al.* Epidemiology of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis of the prevalence, determinants and treatment outcome. **Tropical diseases, travel medicine and vaccines**, v. 4, p. 5, 2018.

GOBENA, Dabesa e colab. **Predictor of multidrug resistant tuberculosis in southwestern part of Ethiopia: A case control study.** Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials, v. 17, n. 1, p. 30, 3 Jul 2018. Disponível em: <</pmc/articles/PMC6029339/?report=abstract>>. Acesso em: 14 jul 2020.

GUPTA, Harshita e colab. **Initial drug resistance pattern among pulmonary tuberculosis patients - PubMed.** Indian J Tuberc, v. 60, n. 3, p. 154–61, Jul 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24000493/>>. Acesso em: 14 jul 2020.

HAMEED, Salma e colab. **Drug resistance profile of Mycobacterium tuberculosis and predictors associated with the development of drug resistance.** Journal of Global Antimicrobial Resistance, v. 18, p. 155–159, 1 Set 2019.

HANG, Nguyen Thi Le e colab. **Primary Drug-Resistant Tuberculosis in Hanoi, Viet Nam: Present Status and Risk Factors.** PLoS ONE, v. 8, n. 8, 13 Ago 2013. Disponível em: <</pmc/articles/PMC3742467/?report=abstract>>. Acesso em: 14 jul 2020.

IBRAHIM, Emad e BAESS, Ayman Ibrahim e AL MESSERY, Mahmoud Aly. **Pattern of prevalence, risk factors and treatment outcomes among Egyptian patients with multidrug resistant tuberculosis.** Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis, v. 66, n. 3, p. 405–411, 1 Jul 2017.

JACOBS, M. G. e PELISSARI, D. M. e PINTO, V. L. **Factors associated with the drug-resistant tuberculosis incidence rate in Brazil.** International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, v. 22, n. 6, p. 675–680, 1 Jun 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29862953/>>. Acesso em: 14 jul 2020.

JITMUANG, Anupop e MUNJIT, Parnwad e FOONGLADDA, Suporn. **PREVALENCE**

AND FACTORS ASSOCIATED WITH MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS AT SIRIRAJ HOSPITAL, BANGKOK, THAILAND - PubMed. Southeast Asian J Trop Med Public Health, v. 46, n. 4, p. 697–706, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26867390/>>. Acesso em: 14 jul 2020.

KENDALL, Emily A e FOFANA, Mariam O e DOWDY, David W. **Burden of transmitted multidrug resistance in epidemics of tuberculosis: a transmission modelling analysis.** The Lancet Respiratory Medicine, v. 3, n. 12, p. 963–972, Dez 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26597127>>. Acesso em: 21 jun 2018.

KENDALL, Emily A. e colab. **MDR-TB treatment as prevention: The projected population-level impact of expanded treatment for multidrug-resistant tuberculosis.** PLOS ONE, v. 12, n. 3, p. e0172748, 8 Mar 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28273116>>. Acesso em: 21 jun 2018.

KHAN, Mishal S. e HUTCHISON, Coll e COKER, Richard J. **Risk factors that may be driving the emergence of drug resistance in tuberculosis patients treated in Yangon, Myanmar.** PLOS ONE, v. 12, n. 6, p. e0177999, 14 Jun 2017. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0177999>>. Acesso em: 14 jul 2020.

LALOR, M. K. e PERKINS, S. e THOMAS, H. L. **Burden of multidrug-resistant tuberculosis in England: A focus on prevalent cases.** International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, v. 23, n. 6, p. 707–713, 1 Jun 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31315703/>>. Acesso em: 14 jul 2020.

LI, Wei-Bin e colab. **Factors associated with primary transmission of multidrug-resistant tuberculosis compared with healthy controls in Henan Province, China.** Infectious Diseases of Poverty, v. 4, n. 1, p. 14, 24 Dez 2015. Disponível em: <<https://idpjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40249-015-0045-1>>. Acesso em: 14 jul 2020.

LIMA, Taiza Maschio De e colab. **Teste rápido molecular GeneXpert MTB/RIF para diagnóstico da tuberculose GeneXpert MTB/RIF assay for diagnosis of tuberculosis.** Rev Pan-Amaz Saude, v. 8, n. 2, p. 67–78, 2017. Disponível em: <<http://revista.iec.gov.br>>. Acesso em: 30 jun 2020.

LIU, Qiao e colab. **Rates and risk factors for drug resistance tuberculosis in**

Northeastern China. BMC Public Health, v. 13, n. 1, 13 Dez 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24330553/>>. Acesso em: 14 jul 2020.

LU, Zhenhui e colab. **Drug resistance and epidemiology characteristics of multidrug-resistant tuberculosis patients in 17 provinces of China.** PLOS ONE, v. 14, n. 11, p. e0225361, 21 Nov 2019. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0225361>>. Acesso em: 14 jul 2020.

MACIEL, E. L.; REIS-SANTOS, B. Determinants of tuberculosis in Brazil: from conceptual framework to practical application. **Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health**, v. 38, n. 1, p. 28–34, jul. 2015.

MASOOD, Rida e colab. **High prevalence of DR-TB (drug-resistant tuberculosis): An Indicator of public health negligence - PubMed.** Pak J Pharm Sci , v. 32, n. 4, p. 1529–1536, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31608871/>>. Acesso em: 14 jul 2020.

MATAMBO, Ronnie e colab. **Treatment outcomes of multi drug resistant and rifampicin resistant Tuberculosis in Zimbabwe: A cohort analysis of patients initiated on treatment during 2010 to 2015.** PLoS ONE, v. 15, n. 4, 1 Abr 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353043/>>. Acesso em: 9 jul 2020.

MCBRYDE, Emma S. e colab. **The risk of global epidemic replacement with drug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains.** International Journal of Infectious Diseases, v. 56, p. 14–20, Mar 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28163165>>. Acesso em: 21 jun 2018.

MCQUAID, C. Finn e colab. **The risk of multidrug or rifampicin-resistance in men versus women with TB .** European Respiratory Journal, p. 2000626, 19 Maio 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32430421/>>. Acesso em: 9 jul 2020.

MECHAL, Youness e colab. **Evaluation of GeneXpert MTB/RIF system performances in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis.** BMC Infectious Diseases, v. 19, n. 1, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12879-019-4687-7>>. Acesso em: 8 jul 2020.

MEKONNEN, Feleke e colab. **Multidrug resistant tuberculosis: Prevalence and risk factors in districts of metema and west armachiho, Northwest Ethiopia.** BMC Infectious Diseases, v. 15, n. 1, 26 Out 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26503269/>>. Acesso em: 14 jul 2020.

MERIKI, Henry D. e colab. **Drug Resistance Profiles of Mycobacterium tuberculosis Complex and Factors Associated with Drug Resistance in the Northwest and Southwest Regions of Cameroon.** PLoS ONE, v. 8, n. 10, 16 Out 2013. Disponível em: </pmc/articles/PMC3797785/?report=abstract>. Acesso em: 14 jul 2020.

MOHD SHARIFF, Noorsuzana e SHAH, Shamsul Azhar e KAMALUDIN, Fadzilah. **Previous treatment, sputum-smear nonconversion, and suburban living: The risk factors of multidrug-resistant tuberculosis among Malaysians.** International Journal of Mycobacteriology, v. 5, n. 1, p. 51–58, 1 Mar 2016.

MOR, Z. e colab. **Drug-resistant tuberculosis in Israel: Risk factors and treatment outcomes.** International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, v. 18, n. 10, p. 1195–1201, 1 Out 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25216833/>. Acesso em: 14 jul 2020.

MULISA, Girma e colab. **Multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis and associated risk factors in Oromia Region of Ethiopia.** International Journal of Infectious Diseases, v. 39, p. 57–61, 1 Out 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26327121/>. Acesso em: 14 jul 2020.

MULU, Wondemagegn e colab. **Risk factors for multidrug resistant tuberculosis patients in amhara national regional state.** African Health Sciences, v. 15, n. 2, p. 368–377, 2015. Disponível em: </pmc/articles/PMC4480497/?report=abstract>. Acesso em: 14 jul 2020.

ODONE, Anna e colab. **Acquired and transmitted multidrug resistant tuberculosis: The role of social determinants.** PLoS ONE, v. 11, n. 1, 1 Jan 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26765328/>. Acesso em: 14 jul 2020.

OGA-OMENKA, Charity e colab. **Factors influencing diagnosis and treatment initiation for multidrug-resistant/rifampicin-resistant tuberculosis in six sub-Saharan African countries: a mixed-methods systematic review.** BMJ Global Health, v. 5, p. 2280, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2019-002280>. Acesso em: 8 jul 2020.

OKETHWANGU, Denis e colab. **Multidrug-resistant tuberculosis outbreak associated with poor treatment adherence and delayed treatment: Arua District, Uganda, 2013–2017.** BMC Infectious Diseases, v. 19, n. 1, p. 387, 7 Dez 2019. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31064332>. Acesso em: 30 set 2019.

OLIVEIRA, Olena e colab. **A nationwide study of multidrug-resistant tuberculosis in Portugal 2014-2017 using epidemiological and molecular clustering analyses.** *BMC infectious diseases*, v. 19, n. 1, p. 567, 1 Jul 2019. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31262256>>. Acesso em: 30 set 2019.

PAVLENKO, E. e colab. **Alarming levels of multidrug-resistant tuberculosis in Ukraine: Results from the first national survey.** *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, v. 22, n. 2, p. 197–205, 1 Fev 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29506617/>>. Acesso em: 14 jul 2020.

RAMMA, L. e colab. **Patients' costs associated with seeking and accessing treatment for drug-resistant tuberculosis in South Africa.** *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, v. 19, n. 12, p. 1513–1519, 1 Dez 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26614194>>. Acesso em: 21 jun 2018.

RIFAT, Mahfuza e colab. **Development of Multidrug Resistant Tuberculosis in Bangladesh: A Case-Control Study on Risk Factors.** *PLoS ONE*, v. 9, n. 8, p. e105214, 19 Ago 2014. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0105214>>. Acesso em: 14 jul 2020.

RUFFINO NETO, Antônio. In: Varal. Org. Barreto Filho, A.D. Camaçari, BA. Editora Pinaúna, 2018.

SALDANHA, Neil e colab. **High prevalence of multi drug resistant tuberculosis in people living with HIV in Western India.** *BMC Infectious Diseases*, v. 19, n. 1, p. 391, 8 Dez 2019. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31068153>>. Acesso em: 31 ago 2019.

SILVEIRA, A. C. DA *et al.* A atenção primária em saúde na agenda da organização panamericana de saúde nos anos 2000. **Trabalho, Educação e Saúde**, v. 13, n. 1, p. 31–44, abr. 2015.

SKRAHINA, Alena e colab. **Tuberculosis multirresistente en Bielorrusia: Magnitud del problema y factores de riesgo asociados.** *Bulletin of the World Health Organization*, v. 91, n. 1, p. 36–45, Jan 2013. Disponível em: <<http://pmc/articles/PMC3537245/?report=abstract>>. Acesso em: 14 jul 2020.

SMITH, C. M. e colab. **Spatial clustering of drug-resistant tuberculosis in Hlabisa subdistrict, KwaZulu-Natal, 2011-2015.** *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, v. 22, n. 3, p. 287–293, 1 Mar 2018. Disponível em:

</pmc/articles/PMC7325217/?report=abstract>. Acesso em: 14 jul 2020.

SORANZ, D.; PISCO, L. A. C. **Primary Health Care Reform in the cities of Lisbon and Rio de Janeiro: context, strategies, results, learning and challenges.** *Ciencia & saude coletiva* Brazil, mar. 2017.

STOSIC, Maja e colab. **Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis among tuberculosis patients in Serbia: A case-control study.** *BMC Public Health*, v. 18, n. 1, p. 1114, 12 Set 2018. Disponível em: <<https://bmcpublikealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-018-6021-5>>. Acesso em: 14 jul 2020.

TEMBO, Blackson Pitolo e MALANGU, Ntambwe Gustav. **Prevalence and factors associated with multidrug/rifampicin resistant tuberculosis among suspected drug resistant tuberculosis patients in Botswana.** *BMC Infectious Diseases*, v. 19, n. 1, 6 Set 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31492099/>>. Acesso em: 14 jul 2020.

TIMIRE, Collins e colab. **Prevalence of drug-resistant tuberculosis in Zimbabwe: A health facility-based cross-sectional survey.** *International Journal of Infectious Diseases*, v. 87, p. 119–125, 1 Out 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.07.021>>. Acesso em: 14 jul 2020.

VAN DEN HOF, S. e colab. **Converging risk factors but no association between HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis in Kazakhstan.** *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, v. 17, n. 4, p. 526–531, 1 Abr 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23485387/>>. Acesso em: 14 jul 2020.

WHITE, F. Primary health care and public health: foundations of universal health systems. **Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre**, v. 24, n. 2, p. 103–116, 2015.

WORKICHO, Abdulhalik e KASSAHUN, Wondwosen e ALEMSEGED, Fessahaye. **Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis among tuberculosis patients: A case-control study.** *Infection and Drug Resistance*, v. 10, p. 91–96, 13 Mar 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28331350/>>. Acesso em: 14 jul 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global tuberculosis report 2017.** . Geneva: [s.n.], 2017a. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259366/9789241565516->

eng.pdf?sequence=1>. Acesso em: 21 jun 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global tuberculosis report 2019** . . [S.l: s.n.], 2019a. Disponível em: <<http://apps.who.int/bookorders>>. Acesso em: 16 dez 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO | Global tuberculosis report 2017**. WHO. Geneva: World Health Organization, 2017b. Disponível em: <http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/>. Acesso em: 12 jun 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment**. . [S.l: s.n.], 2019b. Disponível em: <<http://apps.who.int/bookorders>>. Acesso em: 16 dez 2019.

WU, Bo e colab. **Epidemiology of drug-resistant tuberculosis in Chongqing, China: A retrospective observational study from 2010 to 2017**. PLoS ONE, v. 14, n. 12, 2019. Disponível em: <[/pmc/articles/PMC6903709/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31828045/)>. Acesso em: 14 jul 2020.

WU, Xiaocui e colab. **Drug Resistance Characteristics of Mycobacterium tuberculosis Isolates From Patients With Tuberculosis to 12 Antituberculous Drugs in China**. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, v. 9, 5 Nov 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31828045/>>. Acesso em: 14 jul 2020.

YAMAMURA, M. *et al.* Tuberculosis and social inequity in health: an ecological study using multivariate statistical techniques, Sao Paulo, Brazil. **REVISTA PANAMERICANA DE SALUD PUBLICA-PAN AMERICAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH**, v. 35, n. 4, p. 270–277, 2014.

ZHANG, Chunxiao e colab. **Determinants of multidrug-resistant tuberculosis in Henan province in China: a case control study**. BMC Public Health, v. 16, n. 1, 16 Jan 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26775263/>>. Acesso em: 14 jul 2020.



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 204/2017, de 12/09/2017

Prezado Senhor,

Comunicamos que o projeto de pesquisa abaixo especificado foi analisado e considerado **aprovado "ad referendum"** pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (CEP-EERP/USP) em 12 de setembro de 2017.

Protocolo CAAE: 71051017.8.0000.5393

Projeto: Os determinantes da tuberculose multidroga-resistente no estado de São Paulo: uma abordagem com R-INLA

Pesquisadores: Luiz Henrique Arroyo

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