

FATORES DE RISCO AO ABANDONO DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE EM SANTA CATARINA.

RISK FACTORS FOR TUBERCULOSIS TREATMENT DROPOUT IN SANTA CATARINA.

Andre **VAZ**¹, Camila Pietroski **REIFEGERSTE**².

Rev. Méd. Paraná/1522

Vaz A, Reifegerste CP. Fatores de risco ao abandono do tratamento da tuberculose em Santa Catarina. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2019;77(2):22-26.

RESUMO - Objetivo: O objetivo do trabalho foi determinar possíveis fatores de risco ao abandono do tratamento da tuberculose. Métodos: Um estudo transversal analítico foi realizado em pacientes com tuberculose em Santa Catarina (SC), Brasil, de 2006 a 2015. Os dados foram coletados da Diretoria de Vigilância Epidemiológica e analisados com o EpiInfo 7.1.5.2. Resultados: Dentre os 25.713 casos notificados no período, 6,96% abandonaram o tratamento. Observou-se associação estatisticamente significativa entre abandono e regional de saúde de Florianópolis (OR [Odds Ratio] 2,39, Intervalo de Confiança [IC] 95% 2,19-2,61, $p < 0,001$), idade de 20 a 50 anos (OR 2,05, IC 95% 1,83-2,31, $p < 0,001$), não caucasianos (OR 1,61, IC 95% entre 1,46 e 1,77, $p < 0,001$), menos de 8 anos de estudo (OR 1,43, IC 95% 1,3-1,57, $p < 0,001$), reingresso por abandono prévio (OR 3,5, IC 95% 3,09-3,96, $p < 0,001$), infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (OR 1,95, IC 95% 1,78-2,13, $p < 0,001$), Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (OR 1,97, IC 95% 1,8-2,16, $p < 0,001$) e etilismo (OR 2,18, IC 95% 1,98-2,4, $p < 0,001$). Conclusão: O peso do abandono sobre a epidemiologia da tuberculose em SC exige estratégias de abordagem multidisciplinar, com manejo tanto da tuberculose, quanto das comorbidades e questões sociais envolvidas que predizem o abandono.

DESCRITORES - Tuberculose, Fator de risco, Tratamento, Abandono.

INTRODUÇÃO

A tuberculose, apesar de todo avanço no diagnóstico e tratamento¹, é a segunda principal causa de óbito no mundo por doença infectocontagiosa, antecedida apenas pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA)¹. Desde a descrição e o uso dos primeiros tuberculostáticos, o abandono do tratamento constituiu um fato² e desafio ao controle da doença.

O Programa Nacional de Controle da Tuberculose no Brasil (PNCT) surgiu no ano 2000 com o objetivo de promover o controle da doença³. Foram adotadas as seguintes metas internacionais: detectar ao menos 70% dos casos novos, curar ao menos 85% dos casos detectados, diminuir o índice de abandono para menos de 5% e reduzir até 2015 a prevalência e a mortalidade por tuberculose em 50%. Apesar da superação da meta de detecção, a

meta de cura e abandono ao tratamento não vem sendo atingida¹, prejudicando o controle da doença e favorecendo o surgimento de tuberculose multidrogarresistente⁴.

Um entendimento mais pormenorizado dos elementos que levam ao abandono do tratamento pode sugerir intervenções que aumentem a adesão ao tratamento. Isto pode resultar em uma redução da morbimortalidade da tuberculose⁵ e aumentar a chance de alcançar as metas do PNCT no Brasil. Portanto, o presente estudo teve como objetivo identificar possíveis fatores de risco ao abandono pela análise do impacto de diversos elementos sobre o desfecho dos casos em pacientes com tuberculose no estado de Santa Catarina, Brasil.

MATERIAIS E MÉTODOS

Um estudo transversal analítico foi realizado

Trabalho realizado na Universidade Federal de Santa Catarina.

1 - Médico e residente de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital Nossa Senhora das Graças - Curitiba, Paraná, Brasil.

2 - médica e residente de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital São Vicente - Curitiba, Paraná, Brasil.

em Santa Catarina (SC), Brasil, entre 1 de janeiro de 2006 e 31 de dezembro de 2015. Os dados foram coletados da plataforma aberta da Diretoria de Vigilância Epidemiológica (DIVE), disponível no site: <http://tabnet.dive.sc.gov.br/>. Esse sistema de informação é alimentado por dados oriundos do livro de Registro e Acompanhamento de Tratamento dos Casos de Tuberculose, conforme a estratégia do Programa Nacional de Controle da Tuberculose³. No final de cada mês, os dados dos pacientes acompanhados são inseridos na Ficha de Notificação/Investigação de Tuberculose e Boletim de Acompanhamento de Casos de Tuberculose e encaminhados ao Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN)⁹. Após processamento dos dados, tornam-se disponíveis na DIVE de Santa Catarina e foram incluídos no trabalho.

A variável dependente de interesse foi o abandono do tratamento, definido pelo Guia de Vigilância Epidemiológica⁴ como o (i) não comparecimento à unidade de saúde por mais de 30 dias consecutivos a partir da data do seu retorno em indivíduos que iniciaram o tratamento autoadministrado para tuberculose, ou (ii) não comparecimento à unidade de saúde por mais de 30 dias consecutivos a partir da última tomada de medicação supervisionada em indivíduos que iniciaram o tratamento supervisionado para tuberculose. Os demais termos seguiram as definições do mesmo guia⁴.

O desfecho foi cruzado com as seguintes variáveis independentes: sexo, faixa etária, regional de saúde, raça, escolaridade, institucionalização, zona de residência, tipo de entrada no sistema, raio X, forma clínica, comorbidades e forma de tratamento.

A análise univariada entre as variáveis dependente e independentes foi realizada com o programa EpiInfo, versão 7.1.5.2. A medida de associação utilizada foi Odds Ratio (OR)⁷. O teste estatístico *Fisher Exact* foi usado para as variáveis qualitativas e os valores de *p* menores que 0,001 foram considerados significativos.

RESULTADOS

Entre 1 de janeiro de 2006 e 31 de dezembro de 2015 houve 25.713 casos de tuberculose em Santa Catarina. Foram curados 13.155 (índice de cura de 58,11%), 1.791 abandonaram o tratamento (índice de abandono de 6,96%), 534 morreram (letalidade de 2,07%) e 224 desenvolveram tuberculose multidrogarresistente (0,87%).

Os possíveis fatores de risco para abandono identificados no estudo foram: proceder da região de saúde de Florianópolis (OR 2,39, IC 95% entre 2,19 e 2,61, *p* < 0,001), faixa etária entre 20 e 50 anos (OR 2,05, IC 95% entre 1,83 e 2,31, *p* < 0,001), raça não caucasiana (OR 1,61, IC 95% entre 1,46 e 1,77, *p* < 0,001), ensino até fundamental completo ou < 8 anos de estudo (OR 1,43, IC 95% entre 1,3 e 1,57, *p* < 0,001), reingresso após abandono prévio (OR 3,5, IC 95% entre 3,09 e 3,96, *p* < 0,001), forma pulmonar (OR 1,43, IC 95% entre 1,19 e 1,72, *p* < 0,001), HIV positivo (OR 1,95, IC 95% entre 1,78 e 2,13, *p* < 0,001), SIDA presente (OR 1,97, IC 95% entre 1,8 e 2,16, *p* < 0,001) e etilismo presente (OR 2,18, IC 95% entre 1,98 e 2,4, *p* < 0,001). As variáveis e os resultados estão apresentados na Tabela 1.

TABELA 1. PREDITORES DO ABANDONO DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE EM SANTA CATARINA ENTRE 2006 E 2015

Variável independente	Total	Casos de abandono	OR	IC 95%	Valor p	
Regional de saúde	Florianópolis	3891	791	2,39	2,19-2,61	< 0,001
	Não Florianópolis	11790	1000			
Faixa etária	20-50 anos	10930	1478	2,05	1,83-2,31	< 0,001
	< 20 e > 50 anos	4750	312			
Raça	Não caucasiana	12044	1280	1,61	1,46-1,77	< 0,001
	Caucasiana	3639	511			
Escolaridade	< 8 anos de estudo	9433	1225	1,43	1,3-1,57	< 0,001
	> 8 anos de estudo	4111	566			
Institucionalização	Encarcerado	1143	124	0,94	0,79-1,12	0,277
	Não encarcerado	13985	1599			
Zona de residência	Periurbana	120	20	1,47	0,98-2,2	0,39
	Não periurbana	15563	1771			
Entrada no sistema	Reingresso	410	163	3,5	3,09-3,96	< 0,001
	Não reingresso	23251	2638			
Radiografia	Suspeita	12659	1375	0,77	0,69-0,86	< 0,001
	Normal	2484	348			
Forma	Pulmonar	5326	585	1,43	1,19-1,72	< 0,001
	Extrapulmonar	1671	128			
HIV	Positivo	3102	586	1,95	1,78-2,13	< 0,001
	Negativo	12440	10877			

TABELA 1. PREDITORES DO ABANDONO DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE EM SANTA CATARINA ENTRE 2006 E 2015 (CONTINUAÇÃO)

Variável independente		Total	Casos de abandono	OR	IC 95%	Valor p
SIDA	Presente	2754	535	1,97	1,8-2,16	< 0,001
	Ausente	12791	1256			
Etilismo	Presente	2138	461	2,18	1,98-2,4	< 0,001
	Ausente	13458	1330			
Diabetes mellitus	Presente	687	46	0,57	0,43-0,75	< 0,001
	Ausente	14917	1745			
Doença mental	Presente	308	48	1,36	1,05-1,78	0,14
	Ausente	15296	1743			
Doença do trabalho	Presente	968	98	0,88	0,72-1,07	0,1
	Ausente	14169	1625			
Tratamento	Supervisionado	9144	1086	1,09	0,99-1,19	0,026
	Autoadministrado	6480	705			

Alteração sugestiva de tuberculose na radiografia torácica (OR 0,77, IC 95% entre 0,69 e 0,86, $p < 0,001$) e presença de Diabete Mellitus (OR 0,57, IC 95% entre 0,43 e 0,75, $p < 0,001$) foram fatores de proteção ao abandono. As seguintes variáveis não foram fatores estatisticamente significantes: sexo, institucionalização, zona de residência, doença mental, doença do trabalho e tratamento supervisionado.

DISCUSSÃO

As principais limitações do presente estudo se deram à restrição das variáveis existentes na plataforma de dados da Diretoria de Vigilância Epidemiológica de Santa Catarina. Outros elementos potencialmente preditores de abandono não constam na plataforma, tais como a ocupação do paciente e seu nível socioeconômico, o abandono em desabrigados, usuários de drogas injetáveis e tabagistas, a intolerância medicamentosa, a qualidade e disponibilidade da rede de apoio do paciente, a interação entre a equipe médica e o paciente e o impacto de estratégias de educação em saúde.

A maior limitação do estudo consistiu na ausência da variável "*alta por completar o tratamento*" na plataforma de dados. A cura é uma variável presente na plataforma e é definida pelo término do tratamento com duas baciloscopias negativas⁴. A "*alta por término do tratamento*" consiste em alta após o término do tratamento em pacientes com melhora clínica e radiográfica, porém sem expectoração para baciloscopia⁴. Apesar de diferir da *alta por cura*, a *alta por término do tratamento* não está inserida como situação de encerramento na plataforma. A ausência dessa variável pode explicar o elevado número de término do tratamento considerado "*ignorado*" na plataforma e, como consequência, influenciar nos resultados do presente estudo ao aumentar o índice de abandono, já que esses pacientes com desfecho favorável não estavam presentes no numerador para o cálculo do índice de cura.

O índice de cura encontrado (58,11%) foi abaixo da meta do Programa Nacional de Controle da Tuberculose no Brasil (85%) e muito abaixo da proporção nacional calculada até 2014 no Relatório Mundial da Tuberculose (72%)¹.

O índice de abandono (6,96%) do estudo foi acima da meta do PNCT no Brasil (5%), mas se assemelhou ao índice de outros estudos brasileiros⁸⁻¹¹ e internacionais^{12,13}, os quais possuem índices entre 0 e 33%.

O coeficiente de letalidade (2,07%) foi menor quando comparado a estudos similares⁸⁻¹⁴, os quais possuem coeficientes entre 5,9¹⁴ e 17,55%¹³. A melhor qualidade de saúde no sul do Brasil (menor mortalidade infantil, maior expectativa de vida, acesso facilitado às unidades locais de saúde, mais insumos e recursos humanos destinados à saúde, etc.) provavelmente contribuiu para redução da letalidade e explica essa diferença.

A redução do índice de abandono entre 2013 e 2015 não prova necessariamente uma tendência à redução do abandono com tempo. Essa redução dificilmente teria ocorrido como resultado de uma medida de saúde pública que evitasse o abandono, pois, se assim o fosse, uma queda mais lenta, gradual e sustentada seria esperada. Portanto, o fato observado pode ter ocorrido por erro de notificação com falta de notificação de abandono, alocação dos casos de abandono em outra categoria de desfecho, como "*ignorado*", ou apenas atraso do processamento das fichas de notificação. É necessário o acompanhamento desses índices nos próximos anos para provar esta hipótese.

Os possíveis fatores de risco encontrados do estudo foram semelhantes aos sugeridos na literatura: jovens⁹, não-caucasianos^{9,11}, baixo nível de escolaridade^{9,11,13,15}, reingresso¹⁵, etilismo^{9,11,15,16}, infecção pelo HIV e SIDA^{9,15}.

A faixa etária mais jovem sob tratamento exige maior cuidado, pois o abandono ao tratamento pode resultar em maior disseminação da tuberculose e evolução futura da doença, devido à imunossenescência¹⁷.

Isso poderá resultar em um aumento do afastamento de trabalho por tuberculose e aumento dos anos potenciais de vida perdidos.

Apesar da maioria da população catarinense ser caucasiana (89,3%)¹⁸, houve maior índice de abandono em não caucasianos (OR 1,61, IC 95% entre 1,46 e 1,77, $p < 0,001$). Isso pode decorrer de uma maior vulnerabilidade social presente nesses indivíduos.

O motivo da influência da baixa escolaridade sobre os índices de abandono provavelmente se deve à vulnerabilidade social, menor entendimento sobre estilo de vida saudável e menor entendimento da doença, apesar de esforços investidos pela equipe da saúde ao esclarecimento desses pacientes. Como consequência, há uma menor motivação para tratá-la e maior risco de abandono do tratamento.

Diferente do esperado¹⁵, não houve relação estatisticamente significativa entre encarceramento e abandono (OR 0,94, IC 95% entre 0,79 e 1,12, e p igual a 0,277). Isso pode refletir a eficácia do tratamento supervisionado nesses pacientes, haja vista que o encarceramento (e outras formas de institucionalização) são recomendações para adoção do tratamento supervisionado⁴.

Notou-se uma associação importante entre reingresso e abandono do tratamento (OR 3,5, IC95% entre 3,09 e 3,96 e $p < 0,001$). Uma revisão sistemática europeia de 123 estudos concluiu que o retratamento aumenta 10,23 vezes o risco para tuberculose multidrogarresistente¹⁹. Vários outros estudos correlacionaram o abandono do tratamento ao desenvolvimento de tuberculose multidrogarresistente⁶, disseminação da doença¹⁶ e óbito¹⁴. Portanto, a situação urge uma medida mais eficaz ao manejo dos pacientes reingressantes para garantir a adesão completa ao tratamento.

O consumo e dependência do álcool continuam a predizer o abandono mesmo depois de praticamente 50 anos desde os primeiros relatos de abandono do tratamento por etilismo². Essa comorbidade não pode mais ser negligenciada e medidas de controle devem ser adotadas não só para aumentar a adesão ao tratamento da tuberculose, mas também para promover melhor qualidade de vida²⁰.

Inúmeros estudos já descreveram a relação entre HIV e SIDA com o abandono do tratamento^{9,15}. O presente estudo seguiu essa tendência ao demonstrá-las como possível fator de risco: HIV (OR 1,95, IC 95% entre 1,78 e 2,13 e $p < 0,001$) e SIDA (OR 1,97, IC 95% entre 1,8 e 2,16 e $p < 0,001$). Junto com o tratamento inadequado e a tuberculose multidroga-resistente, a co-infecção com HIV constitui os principais desafios para o controle da tuberculose no mundo²¹.

O tratamento supervisionado foi lançado em 1996 com o Plano Emergencial Para o Controle da Tuberculose, reformulado e oficializado em 1999 com o Programa Nacional de Controle da Tuberculose³. Essa modalidade de tratamento surgiu em resposta a demandas internacionais como medida para aumentar o índice

de cura e reduzir os desfechos desfavoráveis (falha do tratamento, abandono do tratamento, tuberculose multidrogarresistente e óbito por tuberculose). O tratamento supervisionado tem gerado resultados favoráveis no Brasil²² e no mundo²³; portanto, esperava-se que o tratamento supervisionado fosse um fator de proteção contra o abandono. Entretanto, no presente estudo, o tratamento supervisionado não influenciou de forma significativa o desfecho (OR 1,09, IC 95% entre 0,99 e 1,19, p igual a 0,026). Uma situação semelhante ocorreu em um estudo americano e a justificativa dos autores foi a presença de outros fatores de risco para abandono (como etilismo e desabrigados) nos pacientes alocados ao tratamento supervisionado¹⁶. Apesar do resultado do presente estudo, reconhece-se que a ausência dessa modalidade de tratamento aumentaria significativamente a proporção de abandono em SC.

A presença de alterações sugestivas de tuberculose na radiografia torácica foi fator de proteção ao abandono (OR 0,77, IC 95% entre 0,69 e 0,86 e $p < 0,001$). A presença dessas alterações poderia ter motivado mais os pacientes ao tratamento por aumentar a percepção da gravidade da doença ao verem a alteração que o bacilo provocou no pulmão. Apesar dos resultados do presente estudo, outros indicam que lesões radiológicas bilaterais ou grandes cavitações pulmonares estão relacionadas a um maior índice de abandono⁸.

Apesar da descrição prévia de diabetes mellitus (DM) como um preditor para falha do tratamento e óbito em uma metanálise (OR 1,69 e IC 95% entre 1,36 e 2,12)²⁴; o presente estudo identificou a DM como um fator de proteção contra abandono ao tratamento (OR 0,57, IC 95% entre 0,43 e 0,75 e $p < 0,001$). Na revisão bibliográfica, apenas uma série histórica a relatou como um fator de proteção contra o abandono (OR 0,48 e IC 95% entre 0,24 e 0,96)¹¹. Esse estudo postulou que a busca à assistência médica com maior frequência por conta da diabetes poderia ter levado a uma maior intensificação de medidas de controle da tuberculose.

Inúmeros elementos podem predizer o risco de abandono do tratamento da tuberculose. Apesar do esforço investido até o momento, Santa Catarina ainda está aquém das metas internacionais para controle da tuberculose até 2015. O peso do abandono sobre a epidemiologia da tuberculose em SC exige estratégias de abordagem multidisciplinar, com manejo tanto da tuberculose, quanto das comorbidades e questões sociais envolvidas que predizem o abandono. Novos estudos devem analisar o efeito de medidas integrais à saúde que transcendam ao tratamento supervisionado para minimizar o impacto dos preditores de abandono e aumentar a proporção de cura da tuberculose no Brasil.

CONCLUSÃO

A coleta de dados por meio do livro de Registro e Acompanhamento de Tratamento dos Casos de Tuberculose é um instrumento básico do Programa Na-

cional de Controle da Tuberculose³ e tem por objetivo o cálculo de indicadores operacionais e epidemiológicos em uma escala nacional por meio do SINAN e planejamento local das ações. Destaca-se a importância do uso correto, preenchimento, notificação dos casos (para evitar subnotificação, notificação incorreta e duplicidade) e análise dos seus dados. Infelizmente, são

notados o mau uso da ferramenta¹⁰ e sua baixa adesão entre os profissionais da saúde, provavelmente pela sobrecarga de trabalho na atenção primária²⁵. A análise de seus dados no contexto da atenção básica permite a identificação de fatores de influência locais ao abandono do tratamento, permitindo desenvolver estratégias locais que favoreçam o controle da tuberculose.

Vaz A, Reifegerste CP. Risk factors for tuberculosis treatment dropout in Santa Catarina. *Rev. Méd. Paraná*, Curitiba, 2019;77(2):22-26.

ABSTRACT - Objectives: The objective of this study was to determine possible risk factors for tuberculosis treatment dropout. Equipment and methods: A cross-sectional analytical study was made in patients with tuberculosis in Santa Catarina (SC) state, Brazil, from 2006 to 2015. The data was collected from the state Epidemiological Surveillance Directorate and analyzed with EpiInfo 7.1.5.2. Results: Among the 25.713 notified cases in the period, 6.96% abandoned treatment. Statistically significant association was observed between dropout and Florianopolis health district (Odds Ratio [OR] 2,39, 95% confidence interval [CI] 2,19-2,61, $p < 0,001$), age from 20 to 50 years (OR 2,05, 95% CI 1,83-2,31, $p < 0,001$), non-Caucasian (OR 1,61, 95% CI 1,46-1,77, $p < 0,001$), less than 8 years of study (OR 1,43, 95% CI 1,3-1,57, $p < 0,001$), re-entry due to previous dropout (OR 3,5, 95% CI 3,09-3,96, $p < 0,001$), Human Immunodeficiency Virus infection (OR 1,95, 95% CI 1,78-2,13, $p < 0,001$), Acquired Human Immunodeficiency Syndrome (OR 1,97, 95% CI 1,8-2,16, $p < 0,001$) and alcoholism (OR 2,18, 95% CI 1,98-2,4, $p < 0,001$). Conclusion: The weight of dropout on the epidemiology of tuberculosis in SC requires multidisciplinary approach strategies, managing both tuberculosis and the comorbidities and social issues that predict dropout..

KEYWORDS - Tuberculosis, Risk factor, Treatment, Dropout.

REFERÊNCIAS

1. Global tuberculosis report. 1st ed. Geneva: World health organization; 2014.
2. Edsall JJ, Collins G, Gray JAC. The Reactivation of Tuberculosis in New York City in 1967 1, 2, 3. *American Review of Respiratory Disease*. 1970; 102(5): 725-736.
3. Programa Nacional de Controle da Tuberculose: manual de procedimentos para unidades de saúde. 1st ed. [S.l.]: Brasil. Ministério da Saúde. Centro de Documentação; 1984.
4. Vigilância epidemiológica. [S.l.]: Brasil. Ministério da Saúde. Brasília, 2005.
5. Choi H, Lee M, Chen R, Kim Y, Yoon S, Joh J et al. Predictors of pulmonary tuberculosis treatment outcomes in South Korea: a prospective cohort study, 2005-2012. *BMC Infectious Diseases*. 2014;14(1):360.
6. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. [S.l.]: Brasil. Ministério da Saúde, Brasília, 2011.
7. Kritski AL et al. Retreatment tuberculosis cases: factors associated with drug resistance and adverse outcomes. *CHEST Journal*. 1997;111(5):1162-1167.
8. Campani STA, Moreira JS, Tietbohel CN. Fatores preditores para o abandono do tratamento da tuberculose pulmonar preconizado pelo ministério da saúde do Brasil na cidade de Porto Alegre (RS). *J Bras Pneumol*. 2011;37(6):776-782.
9. Filha MMT et al. Análise da tuberculose em uma unidade de atenção primária a saúde na cidade do Rio de Janeiro: perfil clínico, resultado de tratamento e qualidade dos registros. *Cad. saúde colet*. 2012;20(2).
10. Silva PF, Moura GS, Caldas AJM. Fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose pulmonar no Maranhão, Brasil, no período de 2001 a 2010. *Cad. saúde pública*. 2014;30(8):1745-1754.
11. Tessema B et al. Treatment outcome of tuberculosis patients at gondar university teaching hospital, northwest ethiopia. a five-year retrospective study. *BMC public Health*. 2009;9(1):1.
12. Atif M et al. Treatment outcome of new smear positive pulmonary tuberculosis patients in Penang, Malaysia. *BMC infectious diseases*, BioMed Central. 2014;14(1):1.
13. Domingos MP, Caiaffa WT, Colosimo EA. Mortality, TB/HIV co-infection, and treatment dropout: predictors of tuberculosis prognosis in Recife, Pernambuco State, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública* 24.4 (2008): 887-896.
14. San Pedro A, Oliveira RM. Tuberculose e indicadores socioeconômicos: revisão sistemática da literatura. *Rev Panam Salud Publica*. 2013;33(4):294-301.
15. Burman WJ, Cohn DL, Rietmeijer CA, Judson FN, Reves RR, Sbarbaro JA. Noncompliance with directly observed therapy for tuberculosis: epidemiology and effect on the outcome of treatment. *Chest*. 1997;111(5):1168-1173.
16. Guzzetta G, Kirschner D. The roles of immune memory and aging in protective immunity and endogenous reactivation of tuberculosis. *PLoS one*, Public Library of Science. 2013;8(4):e60425.
17. Sinopse do Censo Demográfico 2010. [S.l.]: Brasil. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2010.
18. Fustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in europe: a systematic review. *Thorax*. 2006;61(2):158-163.
19. Andrade RLDP, Villa TCS, Pillon S. A influência do alcoolismo no prognóstico e tratamento da tuberculose. *Revista eletrônica saúde mental álcool e drogas*. 2005;1(1):1-8.
20. Murray S. Challenges of tuberculosis control. *Canadian Medical Association Journal*. 2006; 174(1):33-34.
21. Soares EC et al. Improvements in treatment success rates with directly observed therapy in Rio de Janeiro City. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2006;10(6):690-695.
22. Dye C, Floyd K, Uplekar M. Global tuberculosis control: surveillance planning financing. WHO report 2008.
23. Baker MA et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. *BMC medicine*. 2011;9(1):81.
24. Cavalcanti MDLT et al. Processos de registro e gerenciamento concernentes aos sistemas de informação da tuberculose nos municípios do estado do Rio de Janeiro prioritários segundo o Fundo Global Tuberculose Brasil, 2009/2010. *Cad. saúde colet*. 2012;20(2):161-168.