

OTAVIO TAVARES RANZANI

**Determinantes do desfecho do tratamento, sobrevida e
causa de óbito a curto e longo-prazo de pacientes
adultos com tuberculose no Estado de São Paulo**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro de
Carvalho

Coorientadora: Profª. Dra. Laura Cunha Rodrigues

**SÃO PAULO
2018**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ranzani, Otavio Tavares
Determinantes do desfecho do tratamento,
sobrevida e causa de óbito a curto e longo-prazo de
pacientes adultos com tuberculose no Estado de São
Paulo / Otavio Tavares Ranzani. -- São Paulo, 2018.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Pneumologia.
Orientador: Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho.
Coorientadora: Laura Cunha Rodrigues.

Descritores: 1.Tuberculose 2.Mycobacterium
tuberculosis 3.Aplicações da epidemiologia
4.Vulnerabilidade em saúde 5.Anatomia 6.Emergências
7.Causas de morte 8.Atestado de óbito 9.Análise de
sobrevida 10.Pneumologia

USP/FM/DBD-175/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

“Sei que no seu caminho, algumas fundamentais peças já se foram. Assim, como também sei o que é esta perda. De modo que, o que melhor posso lhe desejar é que você tenha sempre força, saúde e ânimo para ser. Dentre tanto que aprendi contigo, uma das coisas mais importantes é que podemos transmitir esta força. E isso, você me ensinou: só se faz com Eros. Sou muito grata à vida, por ter você ao meu lado!”

Maria Érbia

À Edwards Silveira (*in memoriam*)

À Maria Érbia (*in memoriam*)

Dois seres humanos de maior resplendor poético.
Almas evoluídas que por aqui passaram, realizaram sua missão e deixaram um
legado imensurável
sobre
o que o viver
consiste.

Ambos presentes em fases diferentes desta tese, para os quais a vulnerabilidade,
em sua mais ampla e simples definição,
motivara a batalha e a construção do amor.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Carlos, meu mentor profissional e pessoal desde os bancos da faculdade. Sempre pronto a lapidar o que cada ser humano tem de melhor, com uma empatia cativante e generosa. Exímio médico, pesquisador, professor, e sagaz na resolução de problemas. Assim, formou um time dos sonhos e elevou a pesquisa médica brasileira a níveis pouco alcançados. Tenho muito orgulho de fazer parte deste time e poder aprender. Prof. Carlos, obrigado pela incomensurável confiança em minha pessoa e pelo exemplo.

À Profa. Laura, por acreditar em meu potencial depois de uma simples conversa num banco de madeira. Exímia professora, pesquisadora, ativista, e sagaz na resolução de problemas. Conquistou o mundo, fazendo da epidemiologia e do seu conhecimento afinado ferramentas de mudança. Obrigado pelos ensinamentos, acolhida e pelo exemplo.

À minha esposa, Elena Prina, e nossa filha, Saralina: obrigado pelo carinho, amor e apoio.

À minha família, Américo Antonio e Maria Jacira, Lili, Américo, Oberdan, Ernesto e Inácio: vocês são parte do que sou hoje. Tia Vera, Juninho, Camila, Flávia, Nadja, Mag, Fernanda e Marcelão: obrigado por estarem por perto.

Ao grandes pesquisadores e mentores, dos quais sempre tomo um gole de inspiração e peço ajuda: Prof. Marcelo Park e Profa. Kathy Rowan. Obrigado.

Ao Prof. Eliseu Waldman, sempre pronto a ensinar e escutar. Parte integrante deste projeto.

Aos colegas de doutorado, obrigado por compartilhar essa fase comigo, enriquecendo-a e melhorando-a: João Rosa, Anna Motos, Miyuki Nakamura, Roberta Santis, Sergio Pereira, Caio Morais, Bruno Besen, Fernando Zampieri, Quim Bob, Rosanel Amaro e Joilda Nery.

Ao Daniel Forte e Danilo Noritomi, e nossa amizade para discutir a vida, ciência e poesia.

A todo o pessoal do LIM-09, pelo apoio, ambiente e amizade: ao genial professor e ser humano Marcelo Amato, Maurão, Susi, Edu e todos os demais. Obrigado.

À Disciplina de Pneumologia, Pós-Graduação e todos os envolvidos, obrigado.

À Carmen Nazareth, pelo apoio e paciência.

À Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, à Coordenadoria de Controle de Doenças (CCD), em particular ao Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE) Prof. “Alexandre Vranjac” e ao Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde (CIVS). Agradecimento aos responsáveis do Programa de Tuberculose do CVE, especialmente à Vera Maria Neder Galesi, Laedi Alves Rodrigues dos Santos e Sidney Bombarda, e à Catia Martinez e Carlos Alfredo Anzelotti Pereira Tavares, do CIVS.

Ao Wellcome Trust (104006/Z/14/Z) e toda sua equipe, pelo financiamento deste projeto, que gerou tantos frutos e plantou sementes para novas descobertas. Obrigado à Fundação Zerbini por ajudar-nos em vários momentos deste projeto, gerindo nossos recursos.

Aos pesquisadores pelo apoio e discussões: Marcia Furquim, Gizelton Alencar, Zilda Pereira, Silvia Costa, Marcelo Litvoc, Gianluigi Li Bassi, Ana Luiza Bierrenbach, Jorge Sallug, Marcio Soares, Luciano Azevedo e Leandro Taniguchi.

À Marcela e Virgílio, Vinício e Suelen, pela recepção e amizade.

Aos pacientes e seus familiares, que são a razão deste projeto.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de quadros	
Resumo	
Abstract	

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Programa de Controle da Tuberculose no Estado de São Paulo	4
1.2	Tratamento da Tuberculose	5
1.3	Sistemas de Informação sobre a Tuberculose no Estado de São Paulo	7
1.4	Fatores Associados ao Desfecho do Tratamento	8
1.5	Seguimento a Longo-Prazo e Causas de Óbito	13
1.6	Justificativa	15
2	OBJETIVOS	16
2.1	Objetivo Geral	17
2.2	Objetivos Específicos	17
3	MÉTODOS	18
3.1	Aspectos Éticos e de Boas Práticas Clínicas	19
3.2	Metodologia Comum aos Três Artigos	20
3.2.1	População de Estudo	20
3.2.2	Área de estudo	20
3.2.3	Fonte de dados	21
3.2.4	Definições	22
3.2.5	Obtenção do seguimento a longo-prazo	25
3.3	Relacionamento Probabilística de Registros	27
3.3.1	Fase 1 - Padronização	27
3.3.2	Fase 2 - Blocagem	29
3.3.3	Fase 3 - Aplicação do algoritmo	30
3.3.4	Fase 4 - Cálculo dos escores e vinculação	30
3.3.5	Fase 5 - Revisão manual	31
3.4	Plano de Análises Geral	32
4	ARTIGOS	33
4.1	Artigo 1: Citação Completa	34
4.1.1	Texto principal	35
4.1.2	Suplemento	50
4.2	Artigo 2: Citação Completa	61
4.2.1	Texto principal	62
4.3	Artigo 3: Citação Completa	71
4.3.1	Texto principal	72
4.2.2	Suplemento	103

5	ANÁLISE CRÍTICA	123
5.1	Análise Crítica do Artigo 1.....	126
5.2	Análise Crítica do Artigo 2.....	128
5.3	Análise Crítica do Artigo 3.....	132
6	CONCLUSÕES	137
7	ANEXOS	139
8	REFERÊNCIAS.....	167

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BMC	- <i>BioMed Central</i>
CAPPEsq	- Comissão de Análise de Projetos de Pesquisa
CCD	- Coordenadoria de Controle de Doenças
CID-10	- Décima Edição da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde
CI	- <i>Confidence Interval</i>
CIVS	- Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde
CoDe	- <i>Coding Causes of Death in HIV</i>
cs-HR	- <i>cause-specific Hazard Ratios</i>
CVE	- Centro de Vigilância Epidemiológica
DOTS	- <i>Directly Observed Treatment Short-Course</i>
EF	- <i>Emergency facilities</i>
EPI-TB	- Sistema de informação em tuberculose do Estado de São Paulo construído com o EPI-Info
EPTB	- <i>Extrapulmonary tuberculosis</i>
GVE	- Grupos de Vigilância Epidemiológica
HBC	- <i>High-burden country</i>
HDI	- <i>Human Development Index</i>
HIV	- Vírus da Imunodeficiência Humana (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
IBGE	- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	- Intervalo de Confiança
IDH	- Índice de Desenvolvimento Humano
ILTB	- Sistema de informação de tuberculose latente e quimioprofilaxia do Estado de São Paulo
IPVS	- Índice Paulista de Vulnerabilidade Social
LabTB	- Sistema de informação de sintomáticos respiratórios examinados, baciloscopias e culturas realizadas do Estado de São Paulo
LSHTM	- <i>London School of Hygiene & Tropical Medicine</i>
MAR	- <i>Missing at random</i>
OMS	- Organização Mundial da Saúde
OR	- <i>Odds ratio</i>
PBLOCO	- Bloco do primeiro nome
PHC	- <i>Primary health care clinic</i>
PTB	- <i>Pulmonary tuberculosis</i>
RHZE	- Rifampicin, <i>Isoniazid</i> , Pyrazinamide, <i>Ethambutol</i>

SEADE - Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados
SIM - Sistema de Informações sobre Mortalidade
SMR - *Standardized Mortality Ratio*
SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação
TB - Tuberculose
TbWeb - Sistema de informação em tuberculose do Estado de São Paulo via *web*
TDO - Tratamento Diretamente Observado
UBLOCO - Bloco do último nome
WHO - *World Health Organization*

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Fatores relacionados ao paciente que interferem nos desfechos do tratamento da tuberculose	9
Quadro 2 - Fatores relacionados à tuberculose que interferem nos desfechos do tratamento	10
Quadro 3 - Fatores relacionados ao tratamento e sistema de saúde que interferem nos desfechos da tuberculose	12
Quadro 4 - Desfechos do tratamento para TB não multirresistente18,67	23

APRESENTAÇÃO

Esta tese é um dos frutos principais de um projeto de pesquisa iniciado ao final de 2013, quando começamos a discutir o objetivo geral e a conceptualização de estudar a epidemiologia da tuberculose (TB) no Estado de São Paulo, particularmente desfechos do tratamento. Ao conseguirmos o financiamento da agência inglesa *Wellcome Trust*, o projeto se materializou. Além desta tese e outros frutos, o projeto propiciou um período de formação na *London School of Hygiene & Tropical Medicine* (LSHTM), o qual, dentre outros, teve como resultado um artigo publicado na renomada revista *BMC Medicine*. O artigo foi selecionado para a edição especial sobre o Dia Mundial da TB. Nele, abordamos a epidemiologia e os desfechos do tratamento de pacientes com TB em uma das condições mais extremas do viver, exposto a vulnerabilidade tal, que é estar em situação de rua.

Esta tese é composta por três artigos, que apresentamos abaixo:

O primeiro artigo explorou o impacto da classificação anatômica em relação ao sítio acometido pela TB nos desfechos do tratamento. Uma classificação baseada, em parte, na fisiopatologia da disseminação da doença, dividindo os pacientes em quatro grupos, discriminou melhor os pacientes em relação aos desfechos indesejáveis. Neste artigo, dentro de uma perspectiva de vigilância epidemiológica, também simulamos 500 países com distribuições variáveis da prevalência de sítios acometidos. Observamos que ao analisar os desfechos do tratamento de forma conjunta, isto é, formas pulmonar e extrapulmonar, podemos estar sub- ou sobre-estimando o desempenho dos programas nacionais. Este artigo foi publicado na revista internacional, indexada, *PLoS One*.

O segundo artigo avaliou quem são os pacientes com TB que foram diagnosticados em serviços de urgência/emergência. A TB é uma doença de apresentação insidiosa e seu diagnóstico e tratamento devem ser majoritariamente em serviços de atenção primária. Observamos que uma parcela considerável dos diagnósticos é feita em serviços de urgência/emergência, pacientes estes que tiveram associação com piores desfechos do tratamento. Estes pacientes podem ser divididos em três grupos: pacientes socialmente vulneráveis, pacientes com doenças crônicas conhecidas e pacientes jovens e “saudáveis”. Também para informar o Programa de TB, identificamos características dos municípios que poderiam estar associadas a maior probabilidade de diagnósticos em serviços de urgência/emergência. Este artigo foi publicado na revista nacional, indexada, *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, sendo selecionado para a edição especial sobre o Dia Mundial da TB.

O terceiro artigo descreveu a sobrevida a longo-prazo (~5 anos) e causas de óbito dos pacientes com diagnóstico de TB em 2010. Observamos que em 5 anos, 17% dos pacientes evoluiu a óbito, caracterizando uma enfermidade com risco elevado de morte se comparado com a população geral brasileira. Embora quase metade dos óbitos foi por causa infecciosa, em pacientes sem coinfeção TB-HIV e nos óbitos após o primeiro ano, outras causas de morte ganharam maior importância. Avaliamos que a população em situação de rua, uso de álcool ou drogas e diabetes mellitus apresentam maior risco de evoluir para óbito e que cada exposição foi associada a causas específicas de mortalidade.

RESUMO

Ranzani OT. *Determinantes do desfecho do tratamento, sobrevida e causa de óbito a curto e longo-prazo de pacientes adultos com tuberculose no Estado de São Paulo* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa que permanece um importante problema de saúde pública no mundo atual. Apesar de avanços no combate à TB, atualmente ainda existem muitos desafios para seu controle. No Brasil, a incidência de TB é alta e está entre os 22 países mais afetados pela doença no mundo. O Estado de São Paulo tem atualmente o maior número de casos absolutos de TB no Brasil e as metas estabelecidas quanto ao desfecho do tratamento ainda não foram atingidas. Assim, o presente projeto analisou os dados do Programa de TB do Estado de São Paulo com o intuito de melhor entender os determinantes dos desfechos do tratamento da TB. **Objetivos:** i) Avaliar se diferentes classificações da TB de acordo com o sítio da doença estão associadas aos desfechos do tratamento e quantificar se as diferentes classificações impactam na avaliação do desempenho dos programas nacionais quanto aos resultados dos desfechos do tratamento; ii) Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes com TB que são diagnosticados em serviços de urgência/emergência, avaliar se estes pacientes tem pior prognóstico e determinar quais variáveis ao nível municipal podem predizer os diagnósticos nestes serviços; iii) Descrever a sobrevida a longo-prazo de pacientes com diagnóstico de TB e compará-la com a população brasileira, descrever as causas de morte a curto e longo-prazo e identificar se variáveis que representam vulnerabilidade social, fatores externos e comorbidades estão associadas à mortalidade por causas específicas. **Métodos:** Trata-se de estudo de coorte, com análise secundária de base de dados. Incluíram-se pacientes com diagnóstico clínico e/ou microbiológico de TB, sem tratamento prévio, que foram notificados ao Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE) do Estado de São Paulo (base TbWeb), no período entre 2010 e 2013. Para os desfechos a longo-prazo, utilizaram-se dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), através da vinculação de registros. Para cada objetivo, utilizaram-se a descrição sumária de variáveis, modelos de regressão logística para desfechos binários e modelos de tempo até o evento para sobrevida, ajustados para variáveis de confusão. **Resultados:** Esta tese é composta pela compilação de três artigos. Artigo 1: Analisaram-se 62.178 pacientes de 2010 a 2013 e observou-se que uma classificação anatômica estendida foi associada com desfechos indesejáveis, incluindo morte. Pacientes com a forma pulmonar e extrapulmonar concomitantes tiveram desfechos semelhantes comparando-os aos pacientes com a forma pulmonar, enquanto aqueles com a forma extrapulmonar tiveram melhores desfechos e os com as formas miliar/disseminada piores desfechos. Reportar os desfechos das formas pulmonares e extrapulmonares individualmente se mostrou com menor viés quando comparado à forma sugerida atualmente de reportar os desfechos das duas formas conjuntamente. Artigo 2: Analisaram-se 50.295 pacientes com busca espontânea aos

serviços de saúde. Observou-se que 25% dos pacientes foram diagnosticados em serviços de urgência/emergência, que estes pacientes eram mais jovens e mais vulneráveis socialmente, e que tiveram piores desfechos do tratamento quando comparados aos pacientes diagnosticados na atenção primária. Alguns municípios tiveram maior proporção de diagnósticos nos serviços de urgência/emergência, fato que foi associado à baixa cobertura municipal da atenção primária e maior desigualdade e vulnerabilidade sociais. Artigo 3: Analisaram-se 15.501 pacientes diagnosticados no ano de 2010 e por meio da vinculação de registros se obteve a sobrevida dos mesmos até 2015. Durante um seguimento médio de 5 anos, observou-se que 2.660 (17,1%) pacientes foram a óbito. Comparado à população brasileira, com pareamento por idade, sexo e ano, a razão de mortalidade padronizada geral foi de 5,652 (95% IC, 5,431-5,881), atingindo seu pico para pacientes com idade entre 35 e 45 anos e durante o primeiro ano após o diagnóstico. Causas infecciosas foram responsáveis por 45% dos óbitos, entretanto outras causas tiveram maior importância entre pacientes sem coinfeção TB-HIV e após o primeiro ano de diagnóstico. Aproximadamente um terço dos óbitos tiveram menção à TB no atestado de óbito, seja como causa básica ou causa associada. População em situação de rua, uso de álcool ou drogas foram associados independentemente a óbitos por causas infecciosas, respiratórias, cardiovasculares e causas externas ou mal definidas. Diabetes mellitus não foi associada a óbitos por causas infecciosas ou tuberculose, porém foi associada a óbitos por causas cardiovasculares. **Conclusões:** O sítio clínico acometido pela TB foi associado ao desfecho do tratamento e uma classificação estendida além de pulmonar/extrapulmonar parece descrever melhor o risco de desfechos indesejáveis. Um em cada quatro pacientes tem o diagnóstico de TB nos serviços de urgência/emergência e tiveram piores desfechos do tratamento. O diagnóstico em serviços de urgência/emergência parece ser um fenômeno ligado à vulnerabilidade. Os pacientes diagnosticados com TB têm elevada mortalidade, não somente durante o tratamento, mas também a longo-prazo. Vulnerabilidade social, fatores externos e comorbidades são associados a diferentes causas de óbito. A epidemiologia pode contribuir para o melhor entendimento dos desfechos de pacientes com TB no Estado de São Paulo, informando objetivamente pontos para melhora e planejamento de ações específicas.

Descritores: tuberculose; *Mycobacterium tuberculosis*; aplicações da epidemiologia; vulnerabilidade em saúde; emergências; causas de morte; atestado de óbito; análise de sobrevida; pneumologia

ABSTRACT

Ranzani OT. *Determinants of short- and long-term treatment outcomes, survival and causes of death of adult patients with tuberculosis in São Paulo State* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

Introduction: Tuberculosis (TB) is an infectious disease that remains a major public health problem worldwide. Despite advances towards TB elimination, there are still many challenges to its control. The incidence of TB is high in Brazil and we are among the 22 high-burden countries list from the World Health Organization (WHO). In this context, São Paulo State has the highest number of absolute TB cases in Brazil and the treatment outcome goals established by the WHO have not yet been reached. This project analysed data from the São Paulo State TB Program in order to better understand the determinants of TB treatment outcomes. **Objectives:** i) To assess whether different TB anatomical classifications are associated with treatment outcomes and to quantify whether different classifications impact on the evaluation of national programs performance regarding treatment outcomes; ii) To describe the epidemiological profile of patients with TB who are diagnosed in emergency facilities, to evaluate if these patients have a worse prognosis and to determine which variables at the municipal level can predict the diagnoses in emergency facilities; iii) To describe the long-term survival of patients diagnosed with TB and compare it with the expected survival in the source population, to describe the causes of death in the short- and long-term and to identify if variables of social vulnerability, external factors and comorbidities are associated with cause-specific mortality. **Methods:** This is a cohort study with analysis of routine data. Patients with clinical and/or microbiological diagnosis of TB, without previous treatment, who were notified to the “Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE)” of São Paulo State (TbWeb database), between 2010 and 2013 were included. For the long-term outcomes, data from the Mortality Information System (SIM) was retrieved through a record linkage approach. For each objective, there was a summary description of variables and were applied logistic regression models for binary outcomes and time to event analysis for survival, adjusted for potential confounding. **Results:** This thesis consists of the compilation of three articles. Article 1: A total of 62,178 patients were analysed from 2010 to 2013 and it was observed that an extended anatomic classification was associated with undesirable outcomes, including death. Patients with concomitant pulmonary and extrapulmonary forms had similar outcomes compared with patients with the pulmonary form, while those with extrapulmonary forms had better outcomes and those with miliary/disseminated forms had worse outcomes. Reporting the outcomes of the pulmonary and extrapulmonary forms individually was shown to be less biased when compared with the currently recommendation of reporting the outcomes of the two forms together. Article 2: A total of 50,295 patients spontaneously seeking medical attention were analysed. It was observed that 25% of patients were diagnosed in emergency facilities, that these patients were younger and

more socially vulnerable, and that they had worse treatment outcomes compared with patients diagnosed in primary care units. Some municipalities had a greater proportion of diagnoses in the emergency facilities, a fact that was associated with low coverage of primary care and greater social inequality and vulnerability. Article 3: A total of 15,501 patients diagnosed in 2010 were analysed and followed-up through record linkage until 2015. During an average follow-up of 5 years, we observed that 2,660 (17.1%) patients died. Compared to the Brazilian population, matched by age, sex and calendar year, the standardized mortality ratio was 5.652 (95% CI, 5.431-5.881), reaching its peak for patients aged 35-45 years and during the first year after diagnosis. Infectious causes were responsible for 45% of deaths, however other causes increased their relative importance among patients without TB-HIV coinfection and overall after the first year of diagnosis. One every three deaths had tuberculosis cited in the death certificate. Homelessness, alcohol and drug use were independently associated with deaths from infectious, respiratory, cardiovascular and external or ill-defined causes. Diabetes mellitus was not associated with deaths due to infectious or tuberculosis, but it was associated with deaths due to cardiovascular events. **Conclusions:** The clinical anatomical site affected by TB was associated with treatment outcome and an extended classification beyond pulmonary/extrapulmonary appears to better describe the risk of undesirable outcomes. One in four patients had a diagnosis of TB in emergency facilities and had worse treatment outcomes. Diagnosis in emergency facilities appears to be a phenomenon related to vulnerability. Patients diagnosed with TB have high mortality, both at short- and long-term after diagnosis. Social vulnerability, external factors and comorbidities are associated with different causes of death. Epidemiology may contribute to a better understanding of the outcomes of TB patients in the São Paulo State, objectively providing data to support improvement in some areas and planning of specific actions.

Descriptors: tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; uses of epidemiology; health vulnerability; anatomy; emergencies; cause of death; death certificates; survival analysis; pulmonary medicine

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* e que permanece um importante problema de saúde pública no mundo atual. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima, em seu último relatório de 2017, que em 2016 houveram 10,4 milhões de casos novos de TB ao redor do mundo, resultando em 1,7 milhão de mortes relacionadas à TB¹. Apesar de muitos avanços no controle e entendimento da TB, atualmente ainda existem muitos desafios para sua prevenção, diagnóstico, tratamento e eliminação¹.

No Brasil, a incidência de TB é alta e o país é considerado pela OMS um *high-burden country* (HBC), isto é, está entre os 30 países mais afetados pela doença no mundo. De fato, a incidência de casos de TB no Brasil em 2016 foi estimada pela OMS em 42 (95% IC, 36-48) casos por 100.000 habitantes, representando um total de 87 (95% IC, 74-100) mil casos de pacientes diagnosticados por ano. Na história recente do Programa Nacional de TB se observou melhoria em vários indicadores. Por exemplo, o Brasil foi incluído no grupo de países com maiores taxas de detecção de casos novos entre os países considerados HBC. Por outro lado, um dos objetivos da OMS que o país tem sempre defasagem se refere ao desempenho quanto aos desfechos do tratamento, cuja meta é atingir ao menos 85% de sucesso nos tratamentos. Assim, o país também é consistentemente citado entre os países com menores taxas no sucesso do tratamento (média nacional de 72%)¹. De fato, no relatório de 2017, perda de seguimento e falta de avaliação foram apontados como problemas que o Brasil deve enfrentar para melhorar seu desempenho¹.

O Brasil tem aproximadamente 208 milhões de habitantes e o Estado de São Paulo representa 22% da população nacional (44 milhões de habitantes)². O Estado de São Paulo é constituído por 645 municípios, com grande variabilidade cultural e socioeconômica entre eles. Por exemplo, o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) apresenta variabilidade de 0.639-0.862², e dentro do maior município (cidade de São Paulo), o IDH varia de 0.245-0.811. Embora sendo uma região de grande desenvolvimento econômico, o mesmo tem áreas de extrema pobreza e desigualdade social, com heterogeneidade na disponibilidade e acesso aos serviços de saúde, assim como educação^{3,4}.

Neste contexto, o Estado de São Paulo tem atualmente o maior número de casos absolutos de TB, e, em consequência, os custos e demandas da área da saúde a ela relacionada. De fato, o Estado de São Paulo representa aproximadamente 20% do total de casos de TB do país, sendo que em 2011 a incidência de TB foi de 39/100.000 (16.485 casos), com uma taxa de letalidade de 8% e taxa de mortalidade de 2/100.000. Em relação a outros desfechos, em 2011 atingiu-se 80% de sucesso de tratamento para casos novos e 9% de perda de seguimento. Embora estes valores sejam maiores que a média nacional, ainda são insuficientes pela meta estabelecida pelo governo nacional, estadual e pela OMS⁵⁻⁸. Devido à sua heterogeneidade, também se observa áreas e grupos com incidência muito maior que a média estadual, assim como áreas e grupos com pior desfecho de tratamento (e.g., áreas com piores indicadores socioeconômicos e populações vulneráveis)^{9,10}.

1.1 Programa de Controle da Tuberculose no Estado de São Paulo

O Estado de São Paulo tem um sistema hierárquico para o controle e tratamento da TB e segue as diretrizes nacionais para o Programa de Tuberculose. Como estrutura assistencial, o Programa conta com aproximadamente 7.000 Unidades Básicas de Saúde e 70 unidades referenciadas para TB. A hospitalização pode ocorrer em qualquer hospital da rede pública e o programa ainda conta com três hospitais exclusivamente dedicados à TB. O Programa de TB do Estado de São Paulo, dentro de sua rede organizacional, classifica os 645 municípios em 28 regiões, chamadas Grupos de Vigilância Epidemiológica (GVE)^{5,6}. Seguindo as diretrizes nacionais, da OMS, e também acordos mundiais (*The Stop TB Strategy*, for exemplo), o Estado de São Paulo definiu 78 municípios prioritários para o controle de TB¹¹. O consenso entre estas instituições tem o intuito de atingir 85% de sucesso de tratamento, 70% de detecção de casos novos e a redução do abandono do tratamento dos casos em 5%, conforme estabelecido pela implementação da estratégia *Directly Observed Treatment Short-Course* (DOTS)⁸. Uma nova diretriz do acordo mundial para controle da TB (“Estratégia pelo Fim da TB”), recém endossada mundialmente, estipula para 2030 uma diminuição de 90% na taxa mortalidade e 80% na incidência em relação aos indicadores de 2015.

A TB é considerada uma doença da pobreza e iniquidade¹². Durante muito tempo se soube que a incidência de TB varia de acordo com indicadores socioeconômicos e de desigualdade social. Países que em meados do século 20 prosperaram economicamente tiveram redução importante da carga da doença antes mesmo do advento do tratamento farmacológico com antibióticos, como é o caso do Reino Unido e Finlândia¹³. Por outro lado, sabe-se também que durante ou após catástrofes naturais ou períodos de guerra, os indicadores de TB pioram. Na era atual, no período após vacina, profilaxias e tratamento

antibiótico disponível, a associação entre pobreza e TB ainda se mantém bastante evidente^{14,15}. Vale lembrar que o termo “pobreza” engloba vários aspectos, sendo principais a vulnerabilidade, condições de emprego, oferta e acesso a sistemas de saúde e condições de moradia^{12,15-18}. Por esse motivo, a nova diretriz recém endossada também prevê 100% de proteção social aos pacientes e seu núcleo familiar, com o intuito de mitigar os gastos catastróficos associados à TB^{1,18}. Estas políticas globais incorporaram suporte social, transferência de renda, empoderamento da sociedade civil e diminuição da desigualdade social¹⁸.

1.2 Tratamento da Tuberculose

A TB é uma doença curável na maioria dos casos novos e sensíveis aos medicamentos anti-TB, desde que obedecidos os princípios básicos da terapia medicamentosa e a adequada operacionalização do tratamento. A associação medicamentosa adequada, as doses corretas e o uso por tempo suficiente são os princípios básicos para o tratamento adequado. O tratamento atual para casos sensíveis, conhecido como “esquema básico”, consiste em 2 meses de “fase intensiva ou ataque” com Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol, seguido de 4 meses de “manutenção” com Rifampicina e Isoniazida. O Brasil adotou o uso de Etambutol como tratamento inicial no ano de 2010, ano também no qual foi introduzido nova formulação das quatro drogas num único comprimido em uma dose fixa combinada¹⁹. Em esta tese não se abordou o tópico importantíssimo e fundamental para o controle da TB que é a multirresistência às drogas, um problema cada vez mais emergente, de difícil manejo e que exige uma cooperação específica de muitos setores²⁰.

A esses princípios de tratamento soma-se o Tratamento Diretamente Observado (TDO) como estratégia fundamental para assegurar o tratamento de sucesso¹⁸. O TDO é tido como um dos fatores determinantes para a eficácia do tratamento da TB. Ele consiste, em linhas gerais, na observação da ingestão dos medicamentos, preferencialmente todos os dias, ou seja, de segunda a sexta-feira, na fase de ataque do tratamento (primeiros dois meses), e, no mínimo, três vezes por semana na fase de manutenção. A observação/auxílio na administração devem ser realizados por profissionais de saúde ou pessoa leiga, desde que devidamente capacitada e sob monitoramento de profissional de saúde. Em consequência, o TDO também atua no aspecto biopsicossocial, desde que aproxima os profissionais de saúde ao contexto social dos indivíduos. O Estado de São Paulo, em dados recentes, conseguiu ofertar a 67% dos pacientes o TDO no momento da notificação^{5,6}. O Brasil, e o Estado de São Paulo, têm a política de ofertar o TDO em uma decisão compartilhada entre o profissional de saúde e o paciente e/ou família.

Também de fundamental importância é o suporte não medicamentoso durante o tratamento. Já aprovado em legislação nacional e estadual, pacientes em tratamento para TB têm direito a vale-transporte, vale-alimentação e suporte social para diminuir os impactos que o tratamento da TB pousam causar na vida do paciente e família¹⁴. Vale lembrar que o nível de evidência para o suporte não medicamentoso resultando em melhores desfechos de tratamento é cada vez maior na literatura²¹⁻²³. A implementação efetiva destas medidas de suporte tem grande variabilidade no território nacional e no Estado de São Paulo, por vezes dependendo do município, por vezes, do Programa Estadual.

1.3 Sistemas de Informação sobre a Tuberculose no Estado de São Paulo

O Estado de São Paulo é pioneiro no país no que tange ao Programa de TB, implementando as diretrizes nacionais e também sistemas próprios de informação. O Programa de Controle de TB é uma das divisões que integra o Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, funcionando como tal desde 1975.

Quanto aos sistemas de informação, o Estado de São Paulo possui atualmente três sistemas eletrônicos para o Programa de TB^{5,6,24}. Um dos grandes avanços do Estado de São Paulo em relação ao cadastro nacional – Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) – refere-se à inclusão de mais variáveis de tratamento e seguimento, controle de consistência e acurácia da informação, manejo para filtrar e evitar duplicidade de casos e contemplando transferências entre serviços. Além disso, o Programa tem uma excelente conexão com as unidades, incluindo premiações para unidades com bons resultados no preenchimento dos dados, como incentivo para melhoria da qualidade.

O TbWeb, usado para notificar, supervisionar e seguir todos os casos notificados é a principal plataforma do programa. O TbWeb começou a ser desenvolvido em 2004 e durante dois anos esteve junto ao já pioneiro EPI-TB, implementado na época. Em 2006, o TbWeb foi implementado em todo o Estado de São Paulo, substituindo o EPI-TB. Adicionalmente, uma outra plataforma é o LabTb, que desde 2003 contempla todos os casos investigados de sintomáticos respiratórios, resultados de escarro e culturas. Por fim, o ILTB, o qual coleta informações sobre a forma latente e profilaxia da TB^{5,6,24}.

1.4 Fatores Associados ao Desfecho do Tratamento

Vários fatores já foram relatados como associados a piores desfechos do tratamento. Alguns fatores contam com maior evidência disponível, já outros ainda se tem dúvidas quanto ao seu papel no desfecho do tratamento da TB. Uma dificuldade em avaliar o nível de evidência se deve ao fato que a OMS designa seis desfechos possíveis para o tratamento²⁵ e, além disso, certos estudos consideram ainda desfechos intermediários, como demora para negatização de cultura.

Uma forma interessante de dividir os fatores de risco para os desfechos do tratamento é classificando-os artificialmente em fatores relacionados ao paciente, fatores relacionados à TB e fatores relacionados ao tratamento. Nos quadros abaixo resumiu-se o que a literatura tem hoje de evidência, seguido de comentários sobre alguns fatores de risco em específico. Os quadros se referem a fatores associados a desfechos indesejáveis no geral, incluindo óbito, perda de seguimento, recorrência, negatização do escarro tardia, etc.

Quadro 1 - Fatores relacionados ao paciente que interferem nos desfechos do tratamento da tuberculose

Idade	Sexo masculino	Doenças pulmonares
Tabagismo	Doença mental	Diabetes mellitus
Caquexia	Imunossupressão não relacionada ao HIV	Infeção pelo HIV
Uso de álcool e/ou drogas	População em situação de rua	População privada de liberdade
Desemprego	Gestante	Doença renal crônica
Sintomas respiratórios	Nível educacional / Autoconhecimento em saúde	Anemia

No Quadro 1, pode-se observar quais fatores clássicos estão associados a pior desfecho^{26,27}, como idade e estados de imunodepressão, como infecção pelo HIV e mal nutrição. Outras imunodepressões decorrentes de causa não HIV também pioram o prognóstico do tratamento, embora pouco se tem na literatura estudos disponíveis. Por causa de grande heterogeneidade neste grupo, novos estudos em populações específicas são necessários. Uso de álcool e/ou drogas também tem forte associação

com piores desfechos, principalmente perda de seguimento, assim como silicose dentre as doenças pulmonares e doença renal crônica terminal²⁶. Pacientes em situação de rua também compõem um quadro geral de vulnerabilidade, tendo em si normalmente a presença de outros fatores em conjunto⁹. Pacientes privados de liberdade tem uma tendência a piores prognósticos, porém essa avaliação é altamente dependente do país e a política de saúde carcerária, entre outros fatores²⁸⁻³¹. Fatores novos, que começam a aparecer na literatura, são gestantes e diabetes mellitus³²⁻³⁵. Pacientes com diabetes mellitus têm maior risco de desenvolver TB ativa, e, uma vez manifestando a doença, de apresentar negatificação tardia de escarro/cultura e maior incidência de falência do tratamento^{32,36-39}. O controle glicêmico por si só piora com a TB e seu tratamento, assim como piora a resposta ao tratamento anti-TB, fechando assim um círculo vicioso. A associação com óbito, por outro lado, não é clara³⁸⁻⁴⁰. O mesmo perfil epidemiológico se observa para tabagismo, com maior incidência de TB, negatificação tardia de escarro e cultura e altas taxas de perda de seguimento⁴¹.

Quadro 2 - Fatores relacionados à tuberculose que interferem nos desfechos do tratamento

Forma bacilífera	Forma extrapulmonar	Cavidade no raio-X de tórax
Resistência aos medicamentos	Reinfecção	Insuficiência respiratória aguda

No Quadro 2, pode-se observar alguns fatores associados à doença que são consistentemente associados a piores desfechos, como reinfecção, resistência e

insuficiência respiratória aguda^{26,27}. Já o impacto da forma bacilífera, apresentação de sítio de doença e cavitação apresentam resultados inconsistentes. Parte desta inconsistência é devido a fatores de confusão não totalmente ajustados, como no caso da forma bacilífera. De fato, algumas vezes ter um escarro positivo é associado a melhor prognóstico, o que pode se dever ao fato de melhor resposta imunológica, já que muitos pacientes em estado de imunodepressão ou coinfeção TB-HIV tendem a ter menor positividade no escarro^{20,26}. Por outro lado, escarro positivo ou carga bacilífera podem ser associados a pior prognóstico, o que pode representar maior tempo de doença não diagnosticada e em evolução, reexposições a novas cepas, entre outros^{20,42-44}. A presença de cavitação também tem resultados inconsistentes para a associação com piores desfechos, num racional similar ao da forma bacilífera²⁶. Um dado que é sempre citado e usado para guiar tratamento, principalmente pelo consenso americano, refere-se ao alto risco de recidiva em pacientes com cavitação no raio-X de tórax inicial e que tenha cultura ou escarro positivo ao final do segundo mês. Neste caso, recomenda-se extensão da fase de manutenção do tratamento⁴². Já a classificação clínica tem resultados inconsistentes muito provavelmente devido à diferentes formas de classificação, colocando sobre o mesmo grupo fenótipos bastante diferentes. De fato, formas clínicas como a miliar ou com acometimento do sistema nervoso central são consistentemente associadas a pior prognóstico. Porém, certos estudos inserem a forma miliar junto à pulmonar e o acometimento do sistema nervoso central junto ao grupo extrapulmonar, o que dilui a associação com pior prognóstico^{45, 46}. Este fato foi evidenciado por uma metanálise, que atribuiu as limitações do conhecimento atual sobre TB pulmonar e extrapulmonar à grande heterogeneidade para classificar estas formas clínicas^{26,45,46}.

Quadro 3 - Fatores relacionados ao tratamento e sistema de saúde que interferem nos desfechos da tuberculose

Atraso na procura aos serviços de saúde	Atraso no diagnóstico	Atraso no início do tratamento
Disponibilidade do tratamento	Efeitos adversos	Re-tratamento
Adesão ao tratamento	Tratamento Diretamente Observado	Suporte financeiro

No Quadro 3, pode-se observar o que se chama de “os três Ds”, que fazem referência aos três atrasos (“*Delays*”) na cascata do diagnóstico e tratamento da TB e que são classicamente associados a piores desfechos^{26,27,47,48}. Associado a eles, existe o fator essencial que é a disponibilidade do medicamento em países onde este tratamento é oferecido pelo sistema público ou a possibilidade de pagar o custo do medicamento em países onde o tratamento é privado. Adicionalmente, vale ressaltar a ocorrência de eventos adversos ao tratamento, que diminui a adesão e as chances de sucesso. Na maioria dos estudos, como relatado, incluíram-se pacientes em re-tratamento, que por unanimidade são um fator importante associado a piores desfechos^{26,27,47,48}. O efeito do TDO é bastante estudado e sua evidência principalmente provém de estudos observacionais. Também há uma discussão se seu efeito é mais eficaz quando a supervisão é realizada por um profissional da saúde, ou se familiares ou pessoas próximas também teriam a mesma eficiência⁴⁹⁻⁵². Uma forte evidência favorecendo melhores desfechos aparece para programas de suporte financeiro e suas derivações, como transferência condicional de renda, vouchers, cesta básica, etc^{21-23,53}.

Como relatado previamente, uma limitação da literatura quando aos fatores de risco para desfechos indesejáveis é a falta de padronização das definições^{26,27}. Outra limitação é a análise de casos com reinfeção ou tratamento prévio conjuntamente com casos novos. Por exemplo, praticamente todo estudo que incluiu pacientes com tratamento prévio, acabou por encontrar que haver tido perda de seguimento prévio é o maior fator de risco de nova perda de seguimento ou outro desfecho indesejável^{27,54}. No racional desta tese, argumenta-se que a identificação de fatores de risco para desfechos indesejáveis deve gerar dados para ações de prevenção no âmbito de saúde pública e assistencial. Assim, no caso de um paciente já ter tido um tratamento prévio, o mesmo merece atenção especial e direcionada, independente da presença ou não de qualquer outro fator de risco. Nos estudos prévios, ao incluir os doentes já sabidamente de alto risco, o efeito dos outros fatores avaliados pode ter sido anulado total ou parcialmente devido à força de associação de um tratamento prévio e, em especial, à heterogeneidade introduzida na população estudada.

1.5 Seguimento a Longo-Prazo e Causas de Óbito

Poucos estudos descreveram a sobrevida e causas de óbito de pacientes com tuberculose a longo-prazo⁵⁵. Os estudos disponíveis analisaram coortes pequenas, por vezes de um único centro ou doentes que participaram de um ensaio clínico, por um seguimento mais curto, em sua maioria em países desenvolvidos⁵⁶⁻⁵⁹. Dado que o método de amostragem destes estudos é limitado, há uma limitação na literatura que precisa ser preenchida. No que tange a pacientes com coinfeção TB-HIV, a literatura é muito mais rica e representativa, contendo as especificidades da dinâmica

da coinfeção, inclusive com código próprio de causa de óbito ("Coding Causes of Death in HIV-CoDe protocol")⁶⁰.

Um estudo de Israel seguiu 3201 pacientes que terminaram o tratamento índice com sucesso por um período mediano de 5,9 anos⁵⁶. A mortalidade observada foi de 12,7%, sendo quase quatro vezes maior que a esperada para a população geral. Já para as causas de óbito, os autores relataram uma variedade ampla de causas, sendo as principais neoplasia, sepse, pneumonia e doenças cardiovasculares. Quando comparado com a população geral, pacientes com TB prévia morreram mais frequentemente de pneumonia e sepse e, menos comumente, de doenças cardiovasculares e diabetes⁵⁶. Outro estudo da Dinamarca seguiu 8433 pacientes com TB, comparando sua mortalidade durante e após o tratamento com pacientes da população geral. A mortalidade em 5 e 12 anos de seguimento foi de aproximadamente 17% e 26%, respectivamente. Doentes com TB tinham maior prevalência de comorbidades e morreram mais frequentemente que a população sem TB. As principais causas de óbito foram neoplasia, doença pulmonar obstrutiva crônica, TB e doenças cardiovasculares⁵⁷. O excesso de mortalidade atribuído à TB ocorreu principalmente nos mais jovens e sem comorbidades. Por fim, um estudo conduzido na Índia seguiu 2674 pacientes por aproximadamente 2 anos e observou uma mortalidade geral de 9%. Os autores também observaram maior excesso de óbitos devido à TB em pacientes mais jovens⁶¹.

No Brasil alguns estudos foram conduzidos utilizando somente informações dos atestados de óbito, investigando principalmente causas associadas à TB^{62,63}. Estes estudos mostraram que, ao se considerar TB como causa associada, o número de óbitos atribuído à TB aumenta consideravelmente. Um estudo conduzido na

cidade do Rio de Janeiro realizou o seguimento por aproximadamente 2 anos de uma coorte de 6370 pacientes com TB. A taxa de óbito foi de 13%, sendo que quase um quarto dos óbitos foi atribuído à TB como causa básica. A proporção atribuída à TB aumenta se analisados somente os óbitos ocorridos nos primeiros meses do tratamento⁶⁴.

Como evidenciado no editorial sobre o artigo de Israel, pouco se sabe dos desfechos e causas de óbito a longo-prazo de pacientes com TB, assim como das sequelas de tratamentos prévios com sucesso⁵⁵.

1.6 Justificativa

Sabendo que a incidência de TB é alta no Estado de São Paulo e que os resultados do tratamento no mesmo ainda não atingiram os objetivos estipulados pela OMS, diretrizes nacionais e iniciativas globais¹⁸, a presente tese prevê um estudo aprofundado dos fatores determinantes a curto e longo-prazo de pacientes adultos diagnosticados com TB, sem tratamento prévio, no Estado de São Paulo. Ao melhor entender os fatores determinantes do tratamento, poder-se-á instituir medidas customizadas, potencialmente mais eficazes, no que tange ao tratamento da TB e prevenção de desfechos indesejáveis, informando ao Programa Estadual uma análise imparcial e com rigor científico, com o intuito de melhor combater a TB e prover melhoria aos doentes.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Caracterizar e estimar a força de associação dos fatores determinantes do desfecho do tratamento, sobrevida e causa de óbito a curto e longo-prazo de pacientes adultos com tuberculose no Estado de São Paulo.

2.2 Objetivos Específicos

i) Avaliar se diferentes classificações da TB de acordo com o sítio da doença estão associadas aos desfechos do tratamento e quantificar se as diferentes classificações impactam na avaliação do desempenho dos programas nacionais quanto aos resultados dos desfechos do tratamento.

ii) Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes com TB que são diagnosticados em serviços de urgência/emergência, avaliar se estes pacientes têm pior prognóstico e determinar quais variáveis ao nível municipal podem predizer os diagnósticos nestes serviços.

iii) Descrever a sobrevida a longo-prazo de pacientes com diagnóstico de TB e compará-la com a população brasileira, descrever as causas de morte a curto e longo-prazo e identificar se as variáveis que representam vulnerabilidade social, fatores externos e comorbidades estão associadas à mortalidade por causas específicas.

3 MÉTODOS

3.1 Aspectos Éticos e de Boas Práticas Clínicas

A presente tese seguiu as resoluções nacionais e internacionais, como descritas nos seguintes documentos: a) Guia de Boas Práticas Clínicas do ICH (1996); b) Resolução CNS 196/96 e todas suas complementares do CNS/MS; c) Declaração de Helsinque e d) Documento das Américas, de 2005.

Por se tratar de análise de dados de base secundária, não se previu nenhum risco para os pacientes em estudo. Toda investigação seguiu controle rigoroso e padrões de anonimato e a publicação dos resultados segue as normas éticas da prática científica. Quanto à realização da vinculação dos dados entre as bases TbWeb e a base de óbitos da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, a mesma foi realizada *in loco* na Secretaria de Saúde e os dados armazenados em servidor com controle de segurança adequado. Após realização final da vinculação, as bases para análise foram de-identificadas e as variáveis de identificação pessoal foram criptografadas em servidor com controle de segurança adequado.

A presente tese foi aprovada no Comitê de Ética local CAPPEsq-270/14, e no Comitê de Ética da *London School of Hygiene & Tropical Medicine* (05/05/2015, Ref. 9754). Também foi assinado um acordo de compromisso com o Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac", Programa de Tuberculose, Secretaria Estadual de Saúde (maio 2014) e com Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde - Secretaria Estadual de Saúde (outubro 2015) (Anexos A e B).

Nesta tese também foram utilizados os termos considerados adequados no que se refere aos pacientes e à enfermidade TB, evitando termos que trazem ainda mais estigma para a doença, como “suspeita de TB”, “abandono”, entre outros⁶⁵.

3.2 Metodologia Comum aos Três Artigos

3.2.1 População de Estudo

A população de estudo será constituída por pacientes com TB, notificados ao Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo, residentes no Estado de São Paulo, diagnosticados e tratados em uma de suas unidades básicas de saúde e/ou ambulatório de referência, no período de 2010-2013.

A população de análise, com critérios de inclusão e exclusão, é explorada dentro do corpo de cada artigo.

3.2.2 Área de estudo

A área de estudo será o Estado de São Paulo, que tem uma área de 248.223,21 km². No ano de 2014, o Estado de São Paulo apresentou uma população estimada em 44.035.304 habitantes, sendo que 96% da população estava distribuída em área urbana. A taxa geométrica de crescimento anual da população de 2010 a 2013 foi de 0,87%, sendo 12,52% da população com 60 anos ou mais em 2013⁶⁶.

O Estado de São Paulo é composto por 645 municípios, agregados em 63 microrregiões e 15 mesorregiões. Quanto à distribuição para ações em saúde, o Estado de São Paulo segue a hierarquização do Sistema Único de Saúde, com municipalização das ações. O Programa Estadual de TB segue a divisão dos 645 municípios em 28 GVEs.

3.2.3 Fonte de dados

A principal fonte de dados será o TbWeb, que consiste em 275 variáveis. O TbWeb teve mudanças desde o período de sua existência efetiva em 2004, incorporando novas variáveis, melhorando a qualidade de coleta e mudando algumas definições. Estas mudanças ocorreram principalmente até 2009. As variáveis constituem todas as informações presentes na ficha de notificação, mas também resultados mensais de escarro, dados do tratamento, local de tratamento, hospitalização e atualização constante de transferências, entre outras (Anexo C). A base foi extraída em 31 de outubro de 2014, contemplando dados de 1 de janeiro de 2004 até 31 de dezembro de 2013 (datas de notificação). Para a presente tese, serão usados dados de 1 de janeiro de 2010 até 31 de dezembro de 2013 (datas de notificação).

A escolha do período 2010 a 2013 para a tese se baseia em quatro argumentos principais:

- a) Com o objetivo de estudar desfechos do tratamento, considerou-se que a mudança para dose-fixa combinada e introdução de Etambutol (mudanças iniciadas em Setembro de 2009 e implementadas efetivamente em Janeiro de 2010), seria uma variável de confusão importante e de difícil controle¹⁹.
- b) Melhor qualidade das variáveis do TbWeb após 2009.
- c) Para o terceiro objetivo, os casos notificados em 2010 foram a população alvo para o estudo da sobrevivência em cinco anos, ano em que também se tem dados do censo demográfico de 2010.
- d) Considerando o número elevado de notificações anuais (entre 16 a 20 mil casos), garantia de poder suficiente para as análises com os anos de 2010 a 2013.

Após a extração dos dados, durante o período de outubro de 2014 a junho de 2015, foi realizado o manejo e adequação da base, assegurando consistência, validade e acurácia dos dados. Este manejo foi realizado com o apoio e suporte de pesquisadores com experiência prévia com o TbWeb para sanar dúvidas, assim como dos criadores e mantenedores da base no Programa Estadual de TB.

Uma outra fonte de dados utilizada é a base de mortalidade (Sistema de Informações sobre Mortalidade [SIM]), gerida pelo Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde (CIVS), na Coordenadoria de Controle de Doenças (CCD) da Secretaria de Saúde. Esta base contempla todos os óbitos ocorridos no Estado de São Paulo, assim como óbitos em outros locais de residentes do Estado de São Paulo. A base contém todas as informações do atestado de óbito e tem várias fases de checagem, padronização e verificação de acurácia.

Por fim, utilizou-se dados públicos provenientes de órgãos e institutos de referência nacional, como dados da Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE), Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e Ministério da Saúde.

3.2.4 Definições

Nesta tese seguiu-se as definições recomendadas pela OMS, salvo especificado contrário^{18,67}.

Caso de TB Presuntivo: Paciente com sinais e sintomas sugestivos de TB.

Caso de TB Confirmado: Paciente com sinais e sintomas sugestivos de TB, confirmado:

- Bacteriologicamente: pesquisa de escarro positivo, cultura positiva ou positividade determinada por métodos rápidos, como gene Xpert.

- Clinicamente: paciente com diagnóstico presuntivo de TB, porém sem bacteriologia positiva, mas que o médico decidiu iniciar tratamento baseando-se na apresentação clínica, incluindo achados de raio-X e biópsia.

Caso Novo de TB: Paciente que nunca foi tratado para TB ou recebeu medicação por menos de 30 dias seguidos.

Nota: No Brasil, antes de 2010, casos com tratamento anterior há mais de cinco anos eram considerados novos. O próprio TbWeb revisou todos os casos antes de 2010 para reclassificá-los. O mesmo foi verificado durante o manejo de dados desta tese.

Quadro 4 - Desfechos do tratamento para TB não multirresistente^{18,67}

Cura	Paciente com TB pulmonar confirmada bacteriologicamente que tem comprovadamente um escarro negativo ou cultura negativa ao final do tratamento e em ao menos outra ocasião anterior.
Tratamento Completo	Paciente com TB que completou o tratamento sem evidência de falência (Clínica/Radiológica), sem registro do escarro/cultura ao final do tratamento e outra ocasião anterior.
Falência*	Paciente com TB pulmonar com persistência da positividade do escarro ao final do tratamento. Também se escarro positivo no quarto/quinto mês.
Óbito	Paciente com TB que morre por qualquer causa antes ou durante o tratamento.
Perda de seguimento	Paciente com TB que não começa o tratamento ou, que durante o mesmo, deixa de comparecer à unidade por mais de 30 dias consecutivos após a data prevista para seu retorno. Para pacientes em TDO, o prazo de 30 dias é contado a partir da última tomada.
Não avaliado	Paciente com TB no qual nenhum desfecho foi definido (“missing”). Inclui casos de transferência sem seguimento posterior, e casos com desfecho desconhecido.

*Para o Estado de São Paulo, o TbWeb classifica falência para pacientes com diagnóstico confirmado de resistência a qualquer droga do esquema anti-TB. A adequação ao critério do escarro foi derivada para esta tese.

A OMS classifica como denominador para cálculo de taxas de desfecho (“Coorte”) todo caso notificado, que recebeu ou não tratamento, incluindo casos diagnosticados em autópsia.

Os seis desfechos do tratamento são reclassificados em desfechos favoráveis ou de sucesso (Cura + Tratamento Completo) e em desfechos desfavoráveis ou de insucesso (Falência, Óbito, Perda de Seguimento e Não Avaliado).

Outras definições:

A definição do status de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) classifica pacientes com status Positivo aqueles pacientes com evidência sorológica de infecção pelo HIV e/ou documentação e evidência de uso de terapia antirretroviral. Pacientes são classificados com status Negativo se há comprovação sorológica negativa ou menção, em prontuário, da mesma ser negativa. Pacientes são classificados em status desconhecido se não há evidência sorológica disponível e/ou ausência de documentação sobre infecção por HIV no prontuário.

Definiu-se o desfecho do tratamento a curto prazo como os desfechos que ocorreram dentro do período compreendido entre o diagnóstico e o fim o tratamento habitual da TB e/ou eventos que ocorreram dentro do primeiro ano após o diagnóstico. Já os desfechos a longo-prazo foram os desfechos que ocorreram dentro do período compreendido entre o diagnóstico e após cinco anos de seguimento.

Outras definições são exploradas dentro do corpo de cada artigo.

3.2.5 Obtenção do seguimento a longo-prazo

Para atingir os objetivos do Artigo 3, construiu-se uma coorte com seguimento a longo-prazo (isto é, cinco anos), através da vinculação de registros (“*record linkage*”). Assim, os pacientes da base TbWeb foram vinculados com a base de óbitos SIM do Estado de São Paulo.

O ano de 2010 foi escolhido para o início da coorte, pelos motivos expostos previamente, associado ao fato que o volume de dados para vinculação que se tem durante um ano no Estado de São Paulo seria factível para a vinculação (~15.000 entradas), dado que este processo exige alto desempenho computacional e revisão manual. Também se estabeleceu o seguimento de cinco anos, pois este é um período padrão na literatura científica, como exemplo principal a área oncológica. Acredita-se que cinco anos é um período adequado para avaliar o impacto da TB na sobrevivência a longo-prazo.

Para a realização da vinculação, utilizou-se o método chamado vinculação probabilística ou relacionamento probabilístico de registros (“*probabilistic record linkage*”), pois as duas bases não têm um identificador único com preenchimento de qualidade. Ainda mais, a vinculação determinística ou exata, se realizada de maneira simples, pode ter baixa sensibilidade no processo de vinculação⁶⁸.

Seguiu-se os passos padronizados e recomendados para o relacionamento probabilístico de registros (descrição completa de cada passo a seguir)⁶⁸. De forma resumida, com o método probabilístico, obtém-se uma distribuição de escores de pareamento. Assim, para cada possível par (isto é, o paciente na base A é o mesmo paciente na base B), tem-se um escore de pareamento e quanto mais similares são os pares nas variáveis utilizadas para pareamento (por exemplo, nome do paciente),

observa-se maior escore. O investigador pode selecionar um valor de corte para o escore, a partir do qual todos os pares seriam considerados pares verdadeiros. Para escolher este valor de corte, geralmente é recomendada a realização de uma amostragem, e a acurácia dos escores obtidos são comparados a um “padrão ouro”, determinando assim a sensibilidade, especificidade e/ou outros parâmetros de acurácia para determinado valor de corte. Para o “padrão ouro”, pode-se utilizar revisão manual de cada par ou revisão de prontuários, por exemplo. Esse método é utilizado para relacionamento de bases ainda maiores que a desta tese ou para rotinas além da pesquisa, quando a revisão manual de todos os casos seria impraticável. Todo o processo inclui também outros parâmetros para o cálculo do escore (por exemplo, probabilidades m e u), assim como para sua avaliação⁶⁸. Nesta tese, para obter melhor acurácia, realizou-se inicialmente o relacionamento probabilístico de registros para filtrar possíveis pares verdadeiros, utilizando um valor de corte para o escore de pareamento bastante baixo. Assim, na sequência realizou-se a revisão manual dos pares filtrados.

Para a realização da vinculação, utilizaram-se como variáveis de pareamento uma combinação clássica, bastante validada na literatura de vinculação probabilística, incluindo estudos brasileiros prévios^{69,70}: nome do paciente completo, data de nascimento do paciente (dia, mês e ano) e nome da mãe do paciente completo. Já o endereço completo, complementos e município foram utilizados como variáveis auxiliares durante a revisão manual. O algoritmo foi efetuado nos programas RecLink III (UFJF, Brasil) e o Link Plus v.2 (CDC, USA). Inicialmente, planejou-se utilizar somente o RecLink III, porém não se conseguiu que o programa ficasse estável na plataforma computacional disponível após repetidas tentativas. Assim, após a padronização no RecLink III, o algoritmo foi realizado no Link Plus,

programa padrão usado mundialmente, sem razão pela qual pode-se imaginar que seu uso trouxesse alguma limitação aos resultados.

Abaixo, descreve-se o passo a passo que foi empregado para o relacionamento probabilístico de registros. A base “fonte” constituiu-se dos casos novos de adultos com TB notificados ao TbWeb entre 1 de janeiro de 2010 até 31 de dezembro de 2010. Por outro lado, a base para vinculação foi a base de óbitos SIM do Estado de São Paulo, filtrando óbitos para maiores 15 anos de idade, de 1 de janeiro de 2010 até 31 de agosto de 2015.

Todo o processo de relacionamento probabilístico foi realizado *in loco* na Secretaria de Saúde do Estado, garantindo a segurança dos dados.

3.3 Relacionamento Probabilística de Registros

3.3.1 Fase 1 - Padronização

Selecionaram-se os casos da base do TbWeb do ano de 2010, exportando também um identificador único gerado pelo aluno para esse projeto. Com o identificador único, recuperou-se na base fonte o nome do paciente, data de nascimento do paciente, nome da mãe do paciente, sexo do paciente e endereço completo.

Dos 15.501 pacientes, excluíram-se nove pacientes que tinham o nome como “Desconhecido” ou nome faltante, dados que estes pacientes são impossíveis de realização do relacionamento e trazem barreiras ao melhor desempenho computacional. Realizou-se um processo de “de-duplicação”, utilizando-se um relacionamento probabilístico de registros dentro do próprio TbWeb, para garantir que não houvessem pacientes duplicados na base fonte. Assim, buscou-se ativamente entre os 15.492 registros a presença de pacientes com mais de uma entrada. Não se

encontrou duplicação nesta base, como esperado, dado que o TbWeb tem seu próprio controle para duplas entradas.

A base de óbitos do Estado de São Paulo tem alta qualidade de preenchimento, verificação de consistência, com retornos aos centros onde ocorreu o óbito em causa de dúvida. Vale lembrar que óbitos de residentes do Estado de São Paulo que ocorram fora do Estado são reportados e processados na Secretaria do Estado de São Paulo. Atualmente, a cobertura de óbitos com declaração preenchida no Estado de São Paulo é próxima de 99,98%. A base utilizada continha 1.048.256 óbitos, já com o pós-processamento para classificação de causa básica conforme recomendado pela OMS, utilizando a Décima Edição da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10). Para o relacionamento, selecionou-se na base de óbitos o número da declaração de óbito (identificador único), nome completo do falecido, data de nascimento do falecido, nome completo da mãe do falecido, sexo, endereço do falecido e município de ocorrência do óbito.

Nesse momento, realizou-se a padronização dos campos comuns para o pareamento: “nome completo do paciente”, “data de nascimento” e “nome completo da mãe do paciente”. A padronização foi feita no programa RecLink III, que adapta a padronização habitual para nomes brasileiros. Essa padronização consiste, para nomes próprios, em excluir caracteres especiais (e.g., () / ' , . ; : - ª \ ° ` ! @ # \$ % & * + / ? \ = [] " _ ^ < >) e partículas (e.g., de, do, Jr), espaços duplos, todos os acentos, dígitos numéricos, seguido da transformação de todas as letras para caixa alta. Quanto às datas, a padronização consistiu em excluir as barras, transformando-as no formato AAAAMMDD.

3.3.2 Fase 2 - Blocagem

Para otimização do desempenho computacional, realiza-se a comparação entre registros dentro de certos blocos definidos pelo pesquisador. Por exemplo, se utilizarmos como bloco o primeiro nome do paciente (e.g., CARLOS), o relacionamento probabilístico será realizado dentro de todos os registros que tenham CARLOS como primeiro nome. Essa etapa tem efeito importante para otimização computacional e no valor do cálculo de escores. Os blocos utilizados seguiram a recomendação clássica, ou seja, o primeiro nome do paciente (PBLOCO), o último nome do paciente (UBLOCO) e o sexo. Para a criação do PBLOCO e UBLOCO, utilizou-se uma adaptação da codificação fonética *Soundex* para nomes nacionais, estabelecida no programa RecLink III. Assim, um nome MARIA se torna em PBLOCO, “M600”. Todos os nomes serão transformados em uma combinação de uma letra inicial e três números. Como bloco adicional, numa análise de sensibilidade, empregou-se município de residência através de seu código IBGE^{69,70}.

A escolha de variáveis para blocagem pode interferir na acurácia da vinculação, pois um único erro na digitação do sexo entre M e F, por exemplo, pode impedir que um par verdadeiro seja relacionado. O programa Link Plus, ao contrário da maioria dos programas, interpreta as variáveis para blocagem com o operador “OR” e, não, “AND”. Assim, a blocagem roda o algoritmo de vinculação entre PBLOCO ou UBLOCO ou Sexo. Sem dúvida esse processo requer maior tempo, eficiência e memória do computador, porém evita falsos negativos devido à blocagem.

3.3.3 Fase 3 - Aplicação do algoritmo

Com as bases preparadas, estabelecidas as variáveis de pareamento e os blocos, escolhe-se quais algoritmos ou modelos se utilizará para gerar os escores. A literatura não indica um método melhor de algoritmo ou modelo. Escolheu-se para o nome do paciente e nome da mãe do paciente o método disponível no Link Plus chamado “*lastname*”. Esse método tem a vantagem sobre o método “*generic string*”, que usa basicamente uma função distância (“*Levenshtein method*”). O algoritmo empregado no método “*lastname*” utiliza “*partial-matching*” e “*value-specific matching*”. Isso significa que o algoritmo leva em conta erros pequenos, trocas, deleções e, devido ao “*value-specific matching*”, o algoritmo utiliza diferentes pesos (“*weighting*”) de acordo com a frequência do nome no banco específico sendo testado. Assim, pareamento de nomes mais raros para aquele banco, ainda que com certas trocas, recebem maior escore do que nomes mais comuns. Para datas, utilizou-se o método “*date*”, que também incorpora “*partial-matching*”, levando em conta pequenos erros no mês ou dia.

3.3.4 Fase 4 - Cálculo dos escores e vinculação

Para a seleção dos parâmetros, foi empregado o método disponível no Link Plus para o cálculo automático do valor dos mesmos para o algoritmo referente a probabilidade de par verdadeiro positivo (i.e., probabilidade de acerto) e probabilidade de par falso positivo (i.e., probabilidade de erro ou acerto por chance). O programa calcula os parâmetros utilizando o algoritmo “*Expectation-Maximisation*”. Esse algoritmo utiliza uma amostra da própria base para estimar, de modo otimizado, os melhores valores dos parâmetros.

Nessa fase, determina-se um valor de corte para o escore calculado no qual acima do mesmo, os pares são considerados verdadeiros e outro valor de corte, abaixo do qual, pares são considerados não-verdadeiros, estabelecendo pares duvidosos com escores intermediários que serão revisados manualmente *a posteriori*. Neste trabalho, todos os pares (isto é, duvidosos e potencialmente verdadeiros) somente foram considerados como verdadeiros após revisão manual. Porém, para realização do algoritmo, estabeleceu-se um valor de zero para o corte de pares certamente não-verdadeiros e 17 para pares muito provavelmente verdadeiros.

Assim, inicia-se um ciclo de relacionamento de registros, no qual parte-se de 15.492 registros na base fonte e 1.048.256 na base para vinculação. Após o primeiro ciclo, excluiu-se da base fonte os registros considerados pares muito provavelmente verdadeiros, reservando-os em uma base separada. Assim, para o segundo ciclo, a base fonte continha todos os registros iniciais exceto os que foram considerados muito provavelmente verdadeiros. Novamente, neste ciclo, rodou-se todo o algoritmo novamente. Para o segundo ciclo, utilizaram-se como blocagem as variáveis PBLOCO e UBLOCO, sem sexo. No terceiro ciclo, utilizou-se como blocagem a variável município de residência. No quarto ciclo, utilizou-se como variáveis de pareamento nome do paciente e data de nascimento, tendo como blocos PBLOCO, UBLOCO e sexo.

3.3.5 Fase 5 - Revisão manual

Após as fases acima, com a base construída com os pares considerados muito provavelmente verdadeiros e duvidosos em cada ciclo, procedeu-se à revisão manual de casos. Como variáveis auxiliares, utilizou-se o endereço completo, complemento e município de residência. A revisão manual foi realizada pelo aluno, com

padronização prévia da mesma. Casos duvidosos foram discutidos com dois outros revisores e o caso foi considerado verdadeiro somente se houvesse um acordo entre os revisores.

Como na base do TbWeb já se sabiam casos que evoluíram a óbito durante o tratamento da TB, considerou-se os mesmos óbitos como “padrão outro” para se obter uma estimativa da sensibilidade e especificidade da vinculação de registros. Vale lembrar que durante todo o processo da vinculação, o alunos e revisores não tinham acesso aos dados já conhecidos do TbWeb (isto é, procedimento cegado).

3.4 Plano de Análises Geral

Todas as análises tiveram uma discussão *a priori*, com definição do plano de análises antes dos resultados. Novas análises e ajustes que por ventura ocorreram após resultados parciais foram notificados como decisões *post-hoc*.

As análises foram conduzidas majoritariamente no programa Stata 13.1 (StataCorp, Texas) e no programa de linguagem R, versão 3.2.2.

Informações específicas do plano de análise, assim como a análise propriamente dita, são exploradas dentro do corpo de cada artigo.

4 ARTIGOS

4.1 Artigo 1: Citação Completa

Ranzani OT, Rodrigues LC, Waldman EA, Carvalho CRR. Estimating the impact of tuberculosis anatomical classification on treatment outcomes: A patient and surveillance perspective analysis. *PLoS One*. 2017; 12(11):e0187585.

DOI: 10.1371/journal.pone.0187585.

Fator de impacto (Journal Citation Reports, último relatório de 2016): 2,806

Submetido: 05/05/2017

Aceito: 23/10/2017

4.1.1 Texto principal



RESEARCH ARTICLE

Estimating the impact of tuberculosis anatomical classification on treatment outcomes: A patient and surveillance perspective analysis

Otávio T. Ranzani^{1,2*}, Laura C. Rodrigues², Eliseu A. Waldman³, Carlos R. R. Carvalho¹

1 Pulmonary Division, Heart Institute (InCor), Hospital das Clínicas (HCFMUSP), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil, **2** London School of Hygiene & Tropical Medicine (LSHTM), London, United Kingdom, **3** Department of Epidemiology, Faculty of Public Health, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

* otavioranzani@yahoo.com.br



OPEN ACCESS

Citation: Ranzani OT, Rodrigues LC, Waldman EA, Carvalho CRR (2017) Estimating the impact of tuberculosis anatomical classification on treatment outcomes: A patient and surveillance perspective analysis. PLoS ONE 12(11): e0187585. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187585>

Editor: Daniela Flavia Hozbor, Universidad Nacional de la Plata, ARGENTINA

Received: May 5, 2017

Accepted: October 23, 2017

Published: November 22, 2017

Copyright: © 2017 Ranzani et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: The data cannot be publicly shared since it contains sensitive patient information and due to ethical restrictions imposed by the Health Department in São Paulo State, Brazil. The data could be requested from: <http://www.saude.sp.gov.br/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica-prof-alexandre-vranjac/areas-de-vigilancia/tuberculose/> or by email: dvtbc@saude.sp.gov.br.

Funding: OTR is a Master's Training Fellowship in Public Health and Tropical Medicine from the

Abstract

Introduction

Tuberculosis anatomical classification is inconsistent in the literature, which limits current tuberculosis knowledge and control. We aimed to evaluate whether tuberculosis classification impacts on treatment outcomes at patient and aggregate level.

Methods

We analyzed adults from São Paulo State, Brazil with newly diagnosed tuberculosis from 2010–2013. We used an extended clinical classification of tuberculosis, categorizing cases as pulmonary, pulmonary and extrapulmonary, extrapulmonary and miliary/disseminated. Our primary outcome was unsuccessful outcome of treatment. To investigate the reported treatment outcome at the aggregate level, we sampled 500 different “countries” from the dataset and compared the impact of pulmonary and extrapulmonary classifications on the reported treatment success.

Results

Of 62,178 patients, 49,999 (80.4%) were pulmonary, 9,026 (14.5%) extrapulmonary, 1,651 (2.7%) pulmonary-extrapulmonary and 1,502 (2.4%) miliary/disseminated. Pulmonary-extrapulmonary cases had similar unsuccessful outcome of treatment compared with pulmonary (adjusted-OR 1.00, 95%CI, 0.88–1.13, $p = 0.941$), while extrapulmonary were associated with better (adjusted-OR 0.65, 95%CI, 0.60–0.71, $p < 0.001$) and miliary/disseminated with worse outcomes (adjusted-OR 1.51, 95%CI, 1.33–1.71, $p < 0.001$). We found that 60 (12%) countries would report a difference $\geq 10\%$ in treatment success depending on whether they reported all clinical forms together (current WHO recommendation) or pulmonary forms alone, overestimating the treatment success of pulmonary forms.

Wellcome Trust (grant number 104006/Z/14/Z, <https://wellcome.ac.uk/>). All authors carried out the research independently of the funding body. The findings and conclusions in this manuscript reflect the opinions of the authors alone.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Conclusions

The expanded anatomical classification of tuberculosis was strongly associated with treatment outcomes at the patient level. Remarkably, pulmonary with concomitant extrapulmonary forms had similar treatment outcomes compared with pulmonary forms after adjustment for potential confounders. At the aggregate level, reporting treatment success for all clinical forms together might hide differences in progress between pulmonary and extrapulmonary tuberculosis control.

Introduction

Tuberculosis (TB) is an ancient disease still responsible for a high burden and high mortality worldwide[1]. TB can manifest in any tissue of the human body and the most common clinical presentation of active TB is pulmonary (PTB), representing, on average, around 80–85% of cases[1–5]. However, the proportion of extrapulmonary TB (EPTB) cases is sometimes higher in several low, middle and high-income countries[1, 2, 6, 7]: 43% in Cambodia[1] and 53% in England and Wales[3]. The differential distribution of some risk factors (e.g., aging and immunosuppression status) in each country is partly responsible for these discrepancies between PTB and EPTB burdens[4–6, 8]. Additionally, recent studies reported a relative increase in the proportion of EPTB cases, attributing it to the use of new immunosuppressive therapies, availability of diagnostic methods and better control of PTB[2, 3, 7, 9].

The definitions of PTB and EPTB are inconsistent in the literature[10]. Based mainly on the risk of transmission and guided by anatomy, the World Health Organization (WHO) classifies all patients into two categories: PTB (i.e., pulmonary, pulmonary with concomitant extrapulmonary, laryngeal and miliary disease) and EPTB (i.e., disease involving organs other than the lungs)[11]. However, other definitions from international societies and national organizations contain an extended anatomical TB classification and, additionally, report a third category labelled disseminated TB (i.e., miliary, two or more non-contiguous extrapulmonary sites or positive blood culture)[7, 12, 13]. This inconsistency in TB anatomical classification has direct implications for both the interpretation of TB epidemiology and program evaluations[4, 5, 7, 10], and for treatment decisions, with potential impact on treatment outcomes[13, 14].

The variations in EPTB classification constitute a public health problem that is neither widely recognized nor well understood. Although efforts have been made to improve diagnostic methods, EPTB has been considered a neglected disease[7, 10, 15]. We conducted this study with the primary aim of investigating whether an extended anatomical TB definition better identifies a patient's likelihood of an unfavourable treatment outcome. Our secondary aim was to evaluate whether the definition impacts on the reported TB treatment outcome at the aggregate level as a public health perspective.

Methods

Study population

We conducted an observational retrospective analysis of routinely collected tuberculosis data from São Paulo State, Brazil on 62,178 patients with newly diagnosed TB from 2010 to 2013. São Paulo State has around 44 million inhabitants[16] and is responsible for the highest number (20%) of TB cases in Brazil, with an estimated TB incidence of 38 per 100,000 person years [17].

We included patients aged ≥ 15 years, newly diagnosed with TB (i.e. who had never been treated for TB or who had taken anti-TB drugs ≤ 1 month)[11] from 2010 to 2013. We excluded presumptive TB patients whose diagnosis had changed during the follow-up period and patients still on treatment at the time of database acquisition.

Data source

We used data from the dedicated electronic system of the São Paulo State TB Program—“Tbweb”. This dedicated electronic platform includes all notified cases of bacteriologically or clinically confirmed cases of TB from residents in São Paulo State. TB notification is compulsory in Brazil and only notified cases can start treatment. Tbweb also receives continuous input regarding patient and treatment status from health-care units responsible for patient care. The platform has several steps for data quality, accuracy and consistency[17].

We had official written permission to use the data from the Data Guardians, the Health Department of São Paulo State and Ethical Approval from the local Ethics Committee (Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo—protocol 270/14).

Definitions

Clinical TB form: the attending clinician determined the site of the disease according to a pre-specified list of sites (pulmonary, pleural, lymphatic, bone, genital, urinary tract, central nervous system, intestinal, ocular, skin, laryngeal, other, or multiple organs/miliar). The electronic system allowed the clinician to enter up to a maximum of three sites. Using the data available in the database, we derived two different clinical classifications (Table 1):

Classification 1 (following the WHO classification) has two potential forms: 1) Pulmonary (i.e., lung parenchyma, pulmonary with any concomitant extrapulmonary site, laryngeal and miliary TB) and 2) Extrapulmonary (any other site occurrence and combinations)[11].

Classification 2 (following international societies' classification) has four potential forms: 1) Pulmonary only, 2) Pulmonary and any concomitant extrapulmonary sites and combinations, 3) Extrapulmonary only and 4) Miliary/Disseminated (disseminated defined as occurrence of two or more sites not including lung parenchyma and/or a positive blood culture)[4, 5, 7, 10, 13, 18, 19].

Classification 2 was our exposure of interest, because we hypothesized that it better discriminates patients by their risk of worse outcomes.

Treatment outcomes: we used the 2013 WHO definitions, adapting them to the “Tbweb”. This definition consists of 6 outcomes (Table A in S1 File), grouped into treatment success (“desired” outcomes) and unsuccessful treatment outcomes (“undesirable” outcomes).

Table 1. Two clinical classifications of active tuberculosis.

	Classification 1 (WHO)	Classification 2
Pulmonary (lung parenchyma)	PTB	PTB only
Pulmonary and any concomitant extrapulmonary forms	PTB	PTB + EPTB
Miliary	PTB	Miliary/Disseminated
Laryngeal	PTB	EPTB only
Extrapulmonary – 1 organ affected	EPTB	EPTB only
Extrapulmonary – 2 or more non-contiguous organs affected	EPTB	Miliary/Disseminated

Abbreviations: EPTB—extrapulmonary tuberculosis; PTB—pulmonary tuberculosis; WHO—World Health Organization

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187585.t001>

Treatment success is defined as the sum of “Cured” and “Treatment completed”. Briefly, “Cured” is defined for patients with PTB with bacteriologically confirmed TB at the beginning of treatment who had proven negative microbiological results upon treatment completion. “Treatment completed” is defined for patients with TB who completed treatment without evidence of clinical failure, but with no record to show negative microbiological results upon treatment completion, either because tests were not done or because no biological material was available (e.g., patient without sputum production). Unsuccessful outcomes comprised four possible outcomes: treatment failure, death, loss to follow-up and not evaluated [11, 17]. Full description of each outcome is described on the supplementary file (Table A in S1 File).

Potential confounders: we selected a priori potential confounders to be adjusted for, including those related to patients (age, sex, country of birth, self-reported race, homelessness, education level, alcohol and drug use, diabetes mellitus, mental disorder, HIV status, immunosuppression other than HIV) and those related to disease and treatment (place of diagnosis, chest x-ray and microbiologic status at diagnosis, initial drug scheme and directly observed-treatment—DOT). HIV status was classified as HIV negative, positive or unknown, as recommended by the WHO 2013 definitions [11].

Data analysis

We described continuous variables with mean (SD) or median [IQR], depending on the variable distribution. Categorical variables were described as counts and percentage and compared using Fisher’s exact test or a chi-square test, as appropriate.

We used logistic regression models to evaluate the impact of the four different forms of TB disease (Classification 2) on the unsuccessful outcome of treatment (“primary outcome”) and death (“secondary outcome”) at patient level. First, we obtained crude odds ratios (OR) with 95% confidence interval (CI). We then obtained adjusted ORs (adjOR) allowing for all the potential confounding factors defined a priori in a multivariable logistic regression model. We evaluated a potential interaction between our exposure and HIV status in the final model [17]. Multicollinearity was assessed by the amount of variation on the standard errors of parameters on the logarithmic scale. To deal with missing data, we investigated the missingness patterns among variables and described the number of missing values and their associations (Tables B and C in S1 File). We assumed the missing values to be missing at random (MAR) and explored whether the missing values were conditioned on observed variables, suggesting a MAR mechanism. We did not expect a missing not at random pattern [20]. Our main analysis was based on five multiple imputed datasets. We also report the complete case analysis in a sensitivity analysis. For the patient level analysis, we excluded patients who were diagnosed upon necropsy, because our aim was to evaluate TB treatment outcomes [17, 21].

We conducted two additional analyses to investigate the impact of different TB classifications on the aggregate reported data at country level for a public health perspective. We generated 500 datasets with different sample sizes, simulating different countries, by sampling our data using bootstrapping, taking account of the four TB clinical presentations (Classification 2) and HIV status. In each dataset, we compared the difference in treatment success for each simulated country that would be reported for pulmonary and extrapulmonary TB between the two classifications (e.g., treatment success of PTB as defined in Classification 2 minus treatment success of PTB as defined by WHO). Finally, we compared the impact on treatment success at country level according to whether it was reported as currently recommended by WHO (treatment success of PTB + EPTB altogether) or as PTB and EPTB separately. In both analyses at country level, we reported the crude treatment success and the adjusted one by fitting the final multivariate model in each dataset.

We followed the STROBE guidelines and all analyses were conducted in STATA 13.1 (StataCorp-Texas).

Results

Of 67,044 patients with newly diagnosed TB, we excluded 2,384 (3.6%) patients aged <15 years, 2,023 (3.0%) patients whose diagnosis had changed and 459 (0.7%) still on treatment. Finally, we analyzed 62,178 patients with newly diagnosed TB from 2010 to 2013 from São Paulo State.

General characteristics of patients and clinical presentation

Most patients were classified as PTB only ($n = 49,999$; 80.4%), followed by EPTB only ($n = 9,026$; 14.5%). A further 1,651 (2.7%) patients had concomitant PTB-EPTB, while 1,502 (2.4%) had miliary/disseminated form (1,071–71.3% Miliary and 431–28.7% disseminated).

Table 2 describes the characteristics of patients over the four clinical presentations. Patients with PTB only were younger, less frequently white and had lower education levels. PTB only patients were mainly diagnosed in primary care, had higher microbiological confirmation and higher frequency of DOT. Patients with EPTB only had the highest female/male ratio, and lower prevalence of homelessness, alcohol and drug use. Miliary/disseminated cases were older, had higher prevalence of HIV positive status and other immunosuppression, and were more frequently diagnosed at necropsy. PTB-EPTB patients were nearly three times more likely to have HIV positive status or other immunosuppression than PTB only, and were mainly diagnosed during hospitalization.

Site of the disease

Pleural and lymphatic were the most common extrapulmonary TB sites, followed by central nervous system. Most sites were comparable among patients with PTB-EPTB and EPTB only. However, ocular and skin sites were more common in EPTB only compared with PTB-EPTB (5.3% vs. 1.0% and 2.4% vs. 0.8%, $p < 0.001$, respectively). In contrast, intestinal and laryngeal sites were less common in EPTB only than PTB-EPTB (2.2% vs. 4.2% and 0.6% vs. 5.4%, $p < 0.001$, respectively) (Fig 1).

Treatment outcomes at patient level

The overall percentage of unsuccessful outcome of treatment was 18.9% ($n = 11,744$), mainly due to losses to follow-up (9.7%) and death (7.9%). EPTB only had the highest rate of treatment success (84.0%), followed by PTB only (81.5%), PTB-EPTB (73.2%) and miliary/disseminated (58.6%). Losses to follow-up were equally distributed (around 10%) among clinical forms, except for EPTB only at 7.5%. PTB-EPTB patients had two times higher mortality (14.2%) than PTB only and EPTB only, whereas miliary/disseminated had around four times higher mortality (30.8%). Table 3 shows the treatment outcomes for all patients stratified by different classifications.

The crude and adjusted associations between clinical forms and unsuccessful outcomes are shown in Table 4. EPTB only had lower odds of unsuccessful outcome of treatment and death compared with PTB only (adjOR 0.65, 95% CI, 0.60–0.71, $p < 0.001$ and adjOR 0.59, 95% CI, 0.52–0.67, $p < 0.001$, respectively). In contrast, miliary/disseminated were positively associated with unsuccessful outcome of treatment and death compared with PTB only (adjOR 1.51, 95% CI, 1.33–1.71, $p < 0.001$ and adjOR 1.99, 95% CI, 1.72–2.31, $p < 0.001$, respectively). However, PTB-EPTB had similar odds to unsuccessful outcome of treatment and death than PTB only

Table 2. Comparison of general characteristics of patients newly diagnosed with tuberculosis classified in four clinical forms (n = 62,178).

Variable	Values	Pulmonary TB (n = 49,999)	Pulmonary and Extrapulmonary TB (n = 1,651)	Extrapulmonary TB (n = 9,026)	Miliary/ Disseminated TB (n = 1,502)	P value
Age, years	15–25	10,305 (20.6%)	249 (15.1%)	1,520 (16.9%)	153 (10.2%)	<0.001
	25.1–35	13,414 (26.9%)	436 (26.4%)	2,312 (25.6%)	350 (23.3%)	
	35.1–45	9,593 (19.2%)	384 (23.3%)	1,988 (22.0%)	432 (28.8%)	
	45.1–55	8,218 (16.5%)	292 (17.7%)	1,484 (16.5%)	278 (18.5%)	
	55.1–65	4,963 (9.9%)	175 (10.6%)	940 (10.4%)	161 (10.7%)	
	65.1–75	2,262 (4.5%)	79 (4.8%)	478 (5.3%)	75 (5.0%)	
	75.1–85	981 (2.0%)	32 (1.9%)	230 (2.6%)	44 (2.9%)	
	85.1–105	211 (0.4%)	4 (0.2%)	68 (0.8%)	7 (0.5%)	
Missing	52 (0.1%)	-	6 (0.1%)	2 (0.1%)		
Sex	Female	13,935 (27.9%)	512 (31.0%)	3,634 (40.3%)	463 (30.8%)	<0.001
	Male	36,064 (72.1%)	1,139 (69.0%)	5,392 (59.7%)	1,039 (69.2%)	
Country of birth	Brazil	41,557 (97.3%)	1,370 (96.8%)	7,536 (97.7%)	1,211 (97.4%)	0.124
	Not Brazil	1,177 (2.7%)	45 (3.2%)	180 (2.3%)	32 (2.6%)	
	Missing	7,265 (14.5%)	236 (14.3%)	1,310 (14.5%)	259 (17.2%)	
Self-reported race	White	22,119 (51.0%)	841 (56.2%)	4,646 (58.1%)	794 (58.6%)	<0.001
	Black	5,085 (11.7%)	171 (11.4%)	872 (10.9%)	182 (13.4%)	
	Brown/Mixed	15,361 (35.4%)	459 (30.7%)	2,333 (29.2%)	363 (26.8%)	
	Asian	452 (1.0%)	21 (1.4%)	117 (1.5%)	12 (0.9%)	
	Indigenous	353 (0.8%)	5 (0.3%)	33 (0.4%)	5 (0.4%)	
	Missing	6,629 (13.3%)	154 (9.3%)	1,025 (11.4%)	146 (9.7%)	
Education	Illiterate	1,591 (3.9%)	41 (3.2%)	199 (2.8%)	39 (3.6%)	<0.001
	1–3 years	4,879 (12.1%)	122 (9.5%)	598 (8.3%)	116 (10.6%)	
	4–7 years	15,488 (38.4%)	428 (33.2%)	2,071 (28.6%)	404 (36.7%)	
	8–11 years	14,864 (36.8%)	540 (41.8%)	3,136 (43.3%)	417 (37.9%)	
	12–14 years	2,468 (6.1%)	110 (8.5%)	774 (10.7%)	67 (6.1%)	
	≥15 years	1,094 (2.7%)	50 (3.9%)	464 (6.4%)	57 (5.2%)	
	Missing	9,615 (19.2%)	360 (21.8%)	1,784 (19.8%)	402 (26.8%)	
Homelessness	No	48,616 (97.2%)	1,610 (97.5%)	8,962 (99.3%)	1,458 (97.1%)	<0.001
	Yes	1,383 (2.8%)	41 (2.5%)	64 (0.7%)	44 (2.9%)	
Alcohol	No	42,138 (84.3%)	1,395 (84.5%)	8,349 (92.5%)	1,281 (85.3%)	<0.001
	Yes	7,861 (15.7%)	256 (15.5%)	677 (7.5%)	221 (14.7%)	
Diabetes mellitus	No	46,858 (93.7%)	1,567 (94.9%)	8,617 (95.5%)	1,439 (95.8%)	<0.001
	Yes	3,141 (6.3%)	84 (5.1%)	409 (4.5%)	63 (4.2%)	
Drug user	No	44,459 (88.9%)	1,487 (90.1%)	8,609 (95.4%)	1,357 (90.3%)	<0.001
	Yes	5,540 (11.1%)	164 (9.9%)	417 (4.6%)	145 (9.7%)	

(Continued)

Table 2. (Continued)

Variable	Values	Pulmonary TB (n = 49,999)	Pulmonary and Extrapulmonary TB (n = 1,651)	Extrapulmonary TB (n = 9,026)	Miliary/ Disseminated TB (n = 1,502)	P value
Mental disorder	No	49,061 (98.1%)	1,610 (97.5%)	8,871 (98.3%)	1,467 (97.7%)	0.102
	Yes	938 (1.9%)	41 (2.5%)	155 (1.7%)	35 (2.3%)	
HIV status	Negative	38,470 (76.9%)	993 (60.2%)	6,370 (70.6%)	684 (45.5%)	<0.001
	Positive	4,364 (8.7%)	461 (27.9%)	1,389 (15.4%)	633 (42.1%)	
	Unknown	7,165 (14.3%)	197 (11.9%)	1,267 (14.0%)	185 (12.3%)	
Other immunosuppression	No	49,616 (99.2%)	1,614 (97.8%)	8,875 (98.3%)	1,463 (97.4%)	<0.001
	Yes	383 (0.8%)	37 (2.2%)	151 (1.7%)	39 (2.6%)	
Place of diagnosis	PHC/Ambulatory	31,929 (64.8%)	568 (34.6%)	3,963 (44.6%)	420 (28.3%)	<0.001
	Emergency service	10,699 (21.7%)	385 (23.5%)	1,733 (19.5%)	338 (22.8%)	
	Hospital	6,148 (12.5%)	670 (40.9%)	3,104 (35.0%)	638 (43.0%)	
	Necropsy	512 (1.0%)	17 (1.0%)	79 (0.9%)	88 (5.9%)	
	Missing	711 (1.4%)	11 (0.7%)	147 (1.6%)	18 (1.2%)	
Microbiological status	Negative	6,790 (14.3%)	486 (32.8%)	4,218 (72.8%)	611 (51.0%)	<0.001
	Positive	40,861 (85.7%)	996 (67.2%)	1,580 (27.3%)	586 (49.0%)	
	Missing	1,836 (3.7%)	152 (9.3%)	3,149 (35.2%)	217 (15.4%)	
Chest-X-ray	Not done	7,782 (16.4%)	117 (7.4%)	1,572 (18.8%)	120 (8.9%)	<0.001
	Normal	1,718 (3.6%)	87 (5.5%)	2,342 (28.0%)	166 (12.4%)	
	Additional pathology	178 (0.4%)	24 (1.5%)	291 (3.5%)	30 (2.2%)	
	Suspect of TB	28,146 (59.5%)	1,154 (73.0%)	3,960 (47.3%)	928 (69.1%)	
	Suspect of TB + cavitation	9,503 (20.1%)	198 (12.5%)	206 (2.5%)	100 (7.4%)	
	Missing	2,160 (4.4%)	54 (3.3%)	576 (6.4%)	70 (5.0%)	
Initial drug scheme	Other	898 (1.8%)	59 (3.6%)	249 (2.8%)	58 (4.1%)	<0.001
	RHZ	489 (1.0%)	16 (1.0%)	111 (1.2%)	19 (1.3%)	
	RHZE	48,100 (97.2%)	1,559 (95.4%)	8,587 (96.0%)	1,337 (94.6%)	
	Missing	11,892 (24.1%)	733 (45.2%)	3,687 (41.5%)	622 (44.5%)	
Directly observed treatment-DOT	No	11,892 (24.1%)	733 (45.2%)	3,687 (41.5%)	622 (44.5%)	<0.001
	Yes	37,352 (75.9%)	890 (54.8%)	5,204 (58.5%)	775 (55.5%)	
	Missing	243 (0.5%)	11 (0.7%)	56 (0.6%)	17 (1.2%)	

Abbreviations: PHC—primary health care clinic; R—rifampicin; H—isoniazid; Z—pyrazinamide; E—ethambutol

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187585.t002>

after adjusting for potential confounders. Similar results were found in the complete case analysis (Table D in S1 File). We did not find an effect modification between the extended anatomical classification and HIV status.

Treatment success at country-level

The average characteristics of the 500 samples ("500 countries") are described in Table E in S1 File. The median sample size was 60,781 patients [36,447–88,689], with minimum 10,935

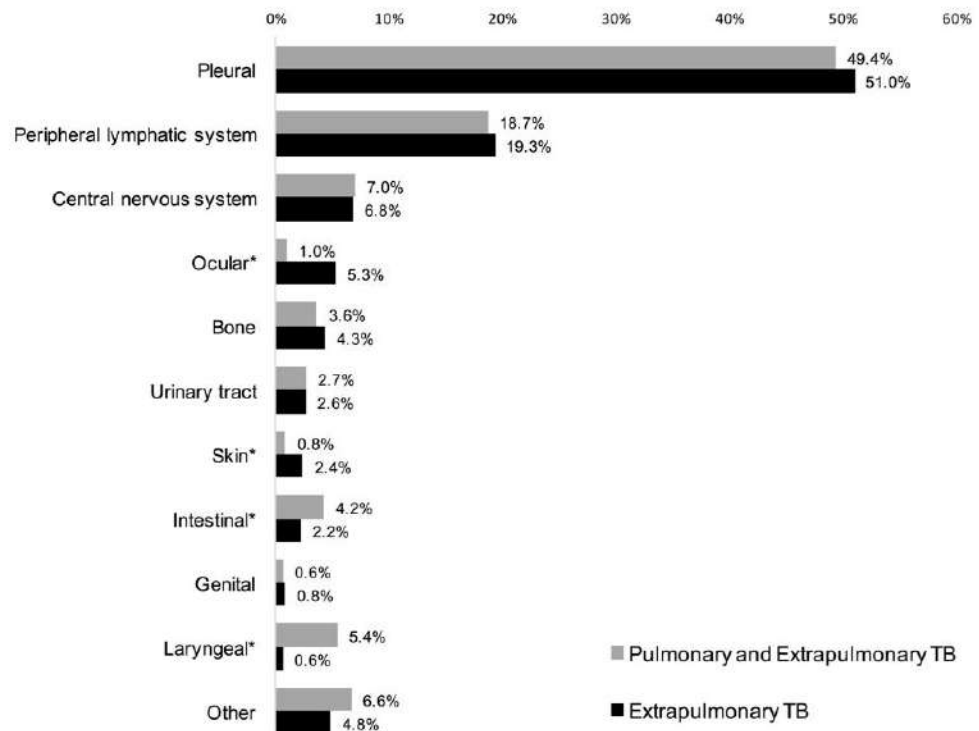


Fig 1. Prevalence distribution of extrapulmonary sites in patients with newly diagnosed tuberculosis presenting concurrent pulmonary or only extrapulmonary disease.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187585.g001>

cases and maximum 165,641 cases. We found considerable variability in the distribution of the four clinical forms of TB and HIV status.

The differences in treatment success that would be reported depending on whether each country reported PTB or EPTB only (Classification 2) instead of PTB or EPTB as Classification 1 are shown in Fig 2. Although the average differences would be around 1 or 2% (Fig 2; Table F in S1 File), for individual countries we can observe important differences. For instance, we observed 5 countries where the treatment success for “PTB only” would be over or underestimated by more than 5% (Table G in S1 File). A country with 68% PTB and 32% EPTB (Classification 1) and high prevalence of HIV, would have reported a crude difference of 7.87% for PTB. Similarly, a country with 96.5% of PTB and 3.5% of EPTB (Classification 1) and low prevalence of HIV, would have reported a crude difference of 6.83% for EPTB (Fig 2, Table G in S1 File). The expected adjusted differences are shown in Fig A, Tables F and G in S1 File.

The differences in treatment success that would be reported if each country reports PTB and EPTB (Classification 1) separately instead of the overall rate between PTB and EPTB together are shown in Fig 3, Fig B and Table H in S1 File. We observed gaps between the treatment success achieved for each form (PTB or EPTB) and the treatment success of both forms

Table 3. Treatment outcomes stratified by Classification 1 and 2 for newly diagnosed tuberculosis in São Paulo State, Brazil.

Outcomes	Overall (n = 62,178)	Classification 1 (WHO)			Classification 2		
		PTB (n = 52,773)	EPTB (n = 7,810)	PTB only (n = 49,999)	PTB-EPTB (n = 1,651)	EPTB only (n = 9,026)	Miliary/ Disseminated TB (n = 1,502)
Treatment success	50,434 (81.1%)	42,624 (80.8%)	7,810 (83.0%)	40,761 (81.5%)	1,208 (73.2%)	7,585 (84.0%)	880 (58.6%)
Unsuccessful outcome	11,744 (18.9%)	10,149 (19.2%)	1,595 (17.0%)	9,238 (18.5%)	443 (26.8%)	1,441 (16.0%)	622 (41.4%)
Treatment failure	306 (0.5%)	302 (0.6%)	4 (0.1%)	265 (0.6%)	13 (0.8%)	3 (0.1%)	5 (0.3%)
Death	4,925 (7.9%)	4,115 (7.8%)	810 (8.6%)	3,528 (7.1%)	235 (14.2%)	702 (7.8%)	462 (30.8%)
Loss to follow-up	6,003 (9.7%)	5,283 (10.0%)	720 (7.7%)	5,003 (10.0%)	176 (10.7%)	679 (7.5%)	145 (9.7%)
Not evaluated	510 (0.8%)	449 (0.9%)	61 (0.7%)	424 (0.9%)	19 (1.2%)	57 (0.6%)	10 (0.7%)

Abbreviations: EPTB—extrapulmonary tuberculosis; PTB—pulmonary tuberculosis; WHO—World Health Organization

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187585.t003>

together as evaluated by the WHO. Although the average gap was more evident for countries with a lower proportion of PTB, there were also huge gaps for individual countries with a high proportion of PTB. For instance, in a country with 60% PTB, the treatment success for both forms was 10% higher than that observed for PTB. There were 60 (12%) countries for PTB and 181 (36.2%) for EPTB where this gap would be more than 10% (Table I in S1 File). The expected adjusted differences are shown in Fig C, Tables H and I in S1 File.

Discussion

We report three important findings regarding the impact of different clinical classifications of new TB cases. We demonstrated that the clinical classification had a strong association with treatment outcomes at the patient level. We showed that the difference in the reported treatment success at the country level would have a minor impact whether reporting PTB as

Table 4. Crude and adjusted associations between clinical forms of TB and unsuccessful outcome of treatment and death (n = 62,178).

Variable	Unsuccessful outcome of treatment		Death	
	Crude OR (95% CI)	P value	Crude OR (95% CI)	P value
Crude				
Pulmonary TB	Reference		Reference	
Pulmonary and Extrapulmonary TB	1.65 (1.47–1.84)	<0.001	2.37 (2.05–2.75)	<0.001
Extrapulmonary TB	0.84 (0.79–0.89)	<0.001	1.15 (1.06–1.26)	0.002
Miliary/Disseminated TB	2.84 (2.54–3.16)	<0.001	5.55 (4.90–6.28)	<0.001
Adjusted*	Adjust. OR (95% CI)	P value	Adjust OR (95% CI)	P value
Pulmonary TB	Reference		Reference	
Pulmonary and Extrapulmonary TB	1.00 (0.88–1.13)	0.941	1.05 (0.89–1.24)	0.591
Extrapulmonary TB	0.65 (0.60–0.71)	<0.001	0.59 (0.52–0.67)	<0.001
Miliary/Disseminated TB	1.51 (1.33–1.71)	<0.001	1.99 (1.72–2.31)	<0.001

*Adjusted for age, sex, country of birth, race, education, homelessness, alcohol and drugs use, diabetes, mental disorder, HIV status, other immunosuppression, place of diagnosis, microbiologic diagnosis, Chest-X-Ray pattern at diagnosis, initial treatment drug and initial offer of directly observed treatment. Adjusted model from 5 multiple imputed datasets.

Abbreviations: CI—confidence intervals; OR—odds ratios; TB—tuberculosis.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187585.t004>

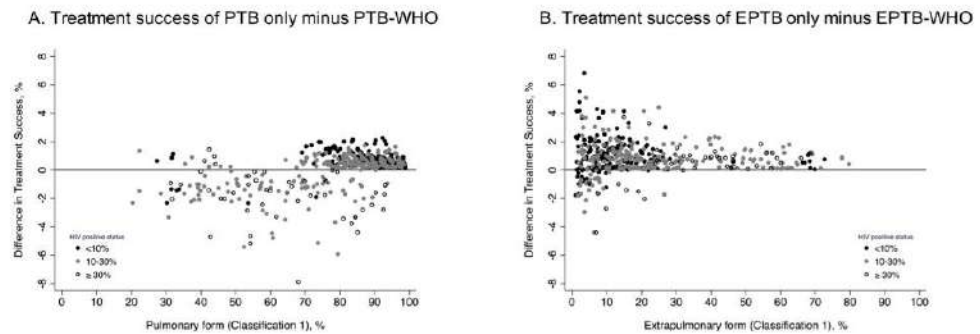


Fig 2. Over or underestimation in tuberculosis treatment success between the two clinical classifications at country level for 500 simulated countries. Panel A: difference in treatment success between Pulmonary TB only minus Pulmonary TB as classified by WHO (Classification 1); Panel B: difference in treatment success between Extrapulmonary TB only minus Extrapulmonary TB as classified by WHO (Classification 1).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187585.g002>

Classification 1 (WHO) compared with PTB only as Classification 2. However, we showed that reporting the treatment success of both forms as currently recommended hides any difference in progress in PTB and EPTB. This has direct implications for national programs, because PTB is the main source of transmission, and in some countries the treatment success rate for PTB is lower than the overall success reported.

EPTB has rarely been studied; and when it is studied, the focus is on risk factors for EPTB [4, 5] and diagnostic methods[2], and few studies focused on treatment outcomes of EPTB [22]. One main barrier to interpreting previous studies is the lack of consistency between the clinical classifications used. Some reports excluded cases with pulmonary and concomitant extrapulmonary TB, others studied each form separately or mixed the disseminated forms into pulmonary or extrapulmonary classification[4, 8, 10]. In this study, we analyzed all forms

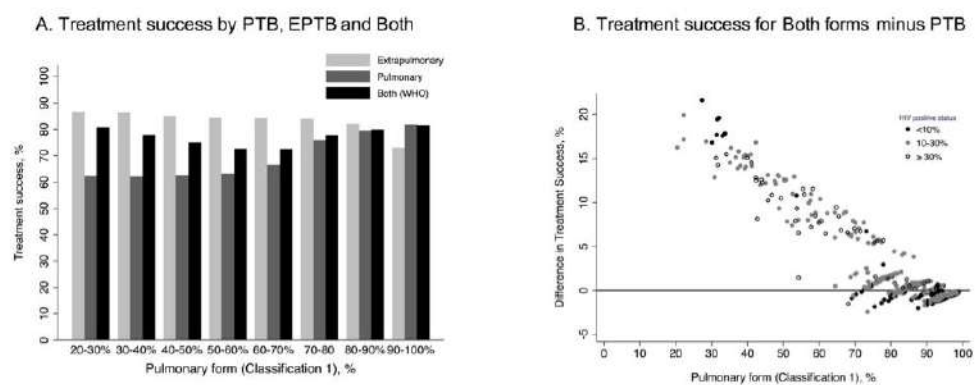


Fig 3. Over or underestimation in tuberculosis treatment success at country level for 500 simulated countries between overall (both forms) and each form of tuberculosis as classified by WHO (Classification 1). Panel A: Average treatment success for both forms, pulmonary and extrapulmonary tuberculosis; Panel B: difference in treatment success between overall (both forms) minus pulmonary TB as classified by WHO (Classification 1).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187585.g003>

classified in a proposed extended classification. Using this classification, we showed that after adjustments for potential confounders, patients with PTB only and PTB-EPTB had a very similar percentage of unsuccessful outcome of treatment and death. This was unexpected, requires replication and shows the importance of not excluding these patients from observational studies. In contrast, patients with EPTB only (mainly pleural and lymphatic disease) had better treatment outcomes. Current treatment guidelines have few evidence-based indications of customized treatment for different forms of TB, and it is likely that approaching TB treatment, taking into account its clinical presentation, will have an impact on treatment decisions and outcomes [13, 23, 24].

Miliary presentation is a classical form of TB defined by diffuse miliary infiltration on chest-X-ray and is attributed to a massive lymphohaematogenous dissemination of the bacilli [25]. Although some classifications and clinicians still focus on the chest-X-ray pattern to classify miliary TB, it is well known that chest-X-ray has low sensitivity to diagnose diffuse micronodules [25, 26]. In addition, other forms of disseminated TB (also labelled bacteraemic, cryptic or generalized) have similar pathophysiology of miliary TB, with challenging diagnosis and paucity of symptoms, leading to delayed treatment and worse outcomes [25, 27, 28]. We showed that although a great part of the association between miliary/disseminated TB and worse outcomes was due to confounding factors, disseminated forms were still associated with unsuccessful outcome of treatment and death. We believe it should be a priority to treat disseminated forms of TB separately in official reports, guidelines and clinical studies, due to their particular features and worse outcomes.

The extended anatomical classification is likely to be applicable in clinical practice because it is simple and based on normally collected data in National TB Programs. However, it does not encompass other important features present in the complex pathogen-host interaction [29]. Indeed, the classification does not take account markers of immune response, or additional characteristics such as bacillary burden, and radiological pattern for pulmonary cases [29, 30]. Similarly, HIV positive patients deserve special attention, because of their expected worse outcomes and their TB clinical presentation, that could be unusual, limiting our extended "classical" anatomic classification. We did not observe an effect modification for HIV status, however we have not data about HIV stage (e.g., CD4 count and viral load) and antiretroviral therapy [31]. We believe that taking into account all these other important features, as well as using data-driven techniques in our "Big data era" (e.g., latent-variable analysis or machine learning) [32], a new classification based on clusters and phenotypes might show better performance compared with the extended anatomical classification.

TB remains a major public health problem and, although improvements have been observed in recent decades, the goals regarding TB control have not been achieved [1, 33]. In particular, several countries, including Brazil, did not achieve the expected treatment success rate of 85% recommended by WHO [1]. Since PTB is the main source of transmission, national TB programs should ensure that targets are monitored for these patients to decrease the risk of transmission. We hypothesized that reporting the overall treatment success (PTB+EPTB), as requested by the WHO, could hinder accurate monitoring of PTB, thereby distorting the evaluation of national programs. Our results clearly showed that both over and underestimation of treatment success for PTB and EPTB can happen in several scenarios when using the WHO classification at the aggregate level. Although some of the simulated scenarios are unlikely to occur (such as countries with less than 40% of PTB), a substantial percentage of countries could be reporting $\geq 10\%$ difference in treatment success rates for PTB. Importantly, we showed that we have small changes in treatment success if reporting PTB only (Classification 2) instead of PTB as in Classification 1. The difference is expected to be small as PTB only is the major form of PTB in Classification 1, while other forms contribute very few cases, and

poor outcomes occurred mainly in miliary disease, which corresponds to less than 2% of cases. WHO leaves the decision of whether to report treatment outcomes separately for PTB and EPTB to national programs[34].

We suggest, based on our results, that WHO should require all countries to analyze and report treatment outcomes separately for PTB and for EPTB. Indeed, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) and some national programs (e.g., Public Health England) already report TB epidemiology using an approach similar to the extended classification (Classification 2)[12, 19].

Our study used population-representative data from a high-burden country. We overcame previous literature limitations by including in our analysis the four clinical forms of TB. Additionally, we showed that reports and audits from national programs could be improved by separating treatment outcomes into TB forms. However, our study has some limitations. We included only new cases of TB in order to analyze a homogeneous population, but WHO considers both relapses and new cases to evaluate treatment outcomes. Further studies should assess the association of the extended anatomical classification and treatment outcomes in different settings, and not only in new cases, but also including relapses. Second, we used the standardized treatment outcomes as suggested by the WHO, but previous studies showed the impact on treatment success rate using different treatment outcomes classification[21]. The impact of the extended anatomical classification on treatment outcomes should be evaluated using other treatment outcomes definitions. Indeed, there is a gap on how to appropriately evaluate treatment outcomes for EPTB, and further research should focus on it, for a feasible and comparable treatment outcome definitions. Third, we excluded TB cases in children, a population where disseminated TB has an important impact on treatment outcomes. Fourth, we did not evaluate the treatment outcome for the EPTB group stratifying by each site (e.g., renal, adrenal, central nervous system). The fact that some sites have particular natural courses, such as long quiescent times, might explain in part our findings for better outcomes for EPTB. Finally, our main analysis was based on multiple imputation assuming a missing at random mechanism, that is an untestable assumption. However, we have not indications of missing not at random mechanism, based on the missingness pattern and on the researcher's experience with the São Paulo TB database. Importantly, our results remained similar in our sensitivity analysis.

In summary, we observed that the anatomical classification of TB was strongly associated with treatment outcomes. We hope our results will encourage a discussion of how to better address the classification of TB for individual treatment and for public health reporting by the international community responsible for establishing policies, guidelines recommendations, research and for monitoring TB indicators.

Supporting information

S1 File.
(PDF)

Acknowledgments

OTR is a Master's Training Fellowship in Public Health and Tropical Medicine from the Wellcome Trust (grant number 104006/Z/14/Z, <https://wellcome.ac.uk/>).

We are grateful to the dedicated staff of the Division of the Control of Tuberculosis from the Centre of Epidemiology Surveillance-"Prof. Alexandre Vranjac" at the Health Department

in São Paulo State, who oversaw the TB Program in São Paulo State and management of the database.

Author Contributions

Conceptualization: Otavio T. Ranzani, Laura C. Rodrigues, Eliseu A. Waldman, Carlos R. R. Carvalho.

Data curation: Otavio T. Ranzani.

Formal analysis: Otavio T. Ranzani.

Funding acquisition: Otavio T. Ranzani, Laura C. Rodrigues, Eliseu A. Waldman, Carlos R. R. Carvalho.

Methodology: Otavio T. Ranzani, Laura C. Rodrigues, Eliseu A. Waldman, Carlos R. R. Carvalho.

Project administration: Otavio T. Ranzani, Laura C. Rodrigues, Eliseu A. Waldman, Carlos R. R. Carvalho.

Supervision: Laura C. Rodrigues, Carlos R. R. Carvalho.

Validation: Otavio T. Ranzani, Eliseu A. Waldman.

Visualization: Otavio T. Ranzani.

Writing – original draft: Otavio T. Ranzani.

Writing – review & editing: Laura C. Rodrigues, Eliseu A. Waldman, Carlos R. R. Carvalho.

References

1. World Health Organization-WHO. Global tuberculosis report 2015. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf?ua=1]. Geneva 2015. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf?ua=1].
2. Solovic I, Jonsson J, Korzeniewska-Kosela M, Chiotan DI, Pace-Asciak A, Stump E, et al. Challenges in diagnosing extrapulmonary tuberculosis in the European Union, 2011. *Euro Surveill.* 2013; 18(12). PMID: 23557946.
3. Kruijshaar ME, Abubakar I. Increase in extrapulmonary tuberculosis in England and Wales 1999–2006. *Thorax.* 2009; 64(12):1090–5. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.118133> PMID: 19850965.
4. Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, LoBue PA, Armstrong LR. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993–2006. *Clin Infect Dis.* 2009; 49(9):1350–7. <https://doi.org/10.1086/605559> PMID: 19793000.
5. Gomes T, Reis-Santos B, Bertolde A, Johnson JL, Riley LW, Maciel EL. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in Brazil: a hierarchical model. *BMC Infect Dis.* 2014; 14:9. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-9> PMID: 24400848.
6. Kingkaew N, Sangtong B, Amnuaiphon W, Jongpaibulpatana J, Mankatittham W, Akksilp S, et al. HIV-associated extrapulmonary tuberculosis in Thailand: epidemiology and risk factors for death. *Int J Infect Dis.* 2009; 13(6):722–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2008.11.013> PMID: 19196530.
7. Sandgren A, Hollo V, van der Werf MJ. Extrapulmonary tuberculosis in the European Union and European Economic Area, 2002 to 2011. *Euro Surveill.* 2013; 18(12). PMID: 23557943.
8. Webster AS, Shandera WX. The extrapulmonary dissemination of tuberculosis: A meta-analysis. *Int J Mycobacteriol.* 2014; 3(1):9–16. <https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2014.01.003> PMID: 26786217.
9. Sama JN, Chida N, Polan RM, Nuzzo J, Page K, Shah M. High proportion of extrapulmonary tuberculosis in a low prevalence setting: a retrospective cohort study. *Public Health.* 2016. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2016.03.033> PMID: 27137870.
10. Shandera WX, Merchant O. The inconsistent definitions used for tuberculosis in the medical literature. *Int J Mycobacteriol.* 2015; 4(2):158–60. <https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2015.03.001> PMID: 26972886.
11. World Health Organization-WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis—2013 revision (updated December 2014). WHO Publications. 2013:1–47.

12. U.S. Department of Health and Human Services—Centers for Disease Control and Prevention—CDC. Reported tuberculosis in the United States, 2014. Atlanta, GA: Division of Tuberculosis Elimination; 2015. <https://www.cdc.gov/tb/statistics/reports/2014/pdfs/tb-surveillance-2014-report.pdf>.
13. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw376> PMID: 27516382.
14. Kulchavenya E. Extrapulmonary tuberculosis: are statistical reports accurate? *Ther Adv Infect Dis*. 2014; 2(2):61–70. <https://doi.org/10.1177/20499936114528173> PMID: 25165558.
15. Pollett S, Banner P, O'Sullivan MV, Ralph AP. Epidemiology, Diagnosis and Management of Extra-Pulmonary Tuberculosis in a Low-Prevalence Country: A Four Year Retrospective Study in an Australian Tertiary Infectious Diseases Unit. *PLoS One*. 2016; 11(3):e0149372. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149372> PMID: 26963244.
16. Brazilian Institute of Geography and Statistics. Demographic census 2010. Brazil. Accessed 15 nov. <http://www.ibge.gov.br/>.
17. Ranzani OT, Carvalho CR, Waldman EA, Rodrigues LC. The impact of being homeless on the unsuccessful outcome of treatment of pulmonary TB in Sao Paulo State, Brazil. *BMC Med*. 2016; 14:41. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0584-8> PMID: 27006009.
18. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161(4 Pt 1):1376–95. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.4.16141> PMID: 10764337.
19. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2016. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); 2016. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/ecdc-tuberculosis-surveillance-monitoring-europe-2016.pdf>.
20. Sterne JA, White IR, Carlin JB, Spratt M, Royston P, Kenward MG, et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ*. 2009; 338:b2393. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2393> PMID: 19564179.
21. Ditah IC, Reacher M, Palmer C, Watson JM, Innes J, Kruijshaar ME, et al. Monitoring tuberculosis treatment outcome: analysis of national surveillance data from a clinical perspective. *Thorax*. 2008; 63(5):440–6. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.073916> PMID: 17615085.
22. Vasankari T, Holmstrom P, Ollgren J, Lippo K, Ruutu P. Treatment outcome of extra-pulmonary tuberculosis in Finland: a cohort study. *BMC Public Health*. 2010; 10:399. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-399> PMID: 20604926.
23. Fuentes ZM, Caminero JA. [Controversies in the treatment of extrapulmonary tuberculosis]. *Arch Bronconeumol*. 2006; 42(4):194–201. PMID: 16735017.
24. Yone EW, Kengne AP, Mofo B, Kuaban C. Prevalence and determinants of extrapulmonary involvement in patients with pulmonary tuberculosis in a Sub-Saharan African country: a cross-sectional study. *Scand J Infect Dis*. 2013; 45(2):104–11. <https://doi.org/10.3109/00365548.2012.714905> PMID: 22992019.
25. Shama SK, Mohan A, Sharma A, Mitra DK. Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. *Lancet Infect Dis*. 2005; 5(7):415–30. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70163-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70163-8) PMID: 15978528.
26. Kwong JS, Carlgan S, Kang EY, Muller NL, FitzGerald JM. Miliary tuberculosis. Diagnostic accuracy of chest radiography. *Chest*. 1996; 110(2):339–42. PMID: 8697830.
27. Vasankari T, Lippo K, Tala E. Overt and cryptic miliary tuberculosis misdiagnosed until autopsy. *Scand J Infect Dis*. 2003; 35(11–12):794–6. PMID: 14723351.
28. Martineau AR, Lowey H, Tooque K, Davies PD. Decreasing tuberculosis case fatality in England and Wales, 1988–2001. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004; 8(6):737–42. PMID: 15182144.
29. Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. *Lancet*. 2011; 378(9785):57–72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62173-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62173-3) PMID: 21420161.
30. Waitt CJ, Squire SB. A systematic review of risk factors for death in adults during and after tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011; 15(7):871–85. <https://doi.org/10.5588/ijtld.10.0352> PMID: 21496360.
31. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2:16076. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.76> PMID: 27784885.

32. Shankar-Hari M, McAuley DF. Acute Respiratory Distress Syndrome Phenotypes and Identifying Treatable Traits. The Dawn of Personalized Medicine for ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195(3):280–1. PMID: 28145757.
33. Lonnroth K, Raviglione M. The WHO's new End TB Strategy in the post-2015 era of the Sustainable Development Goals. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2016; 110(3):148–50. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trv108> PMID: 26884490.
34. World Health Organization-WHO. Frequently asked questions (FAQ). Definitions and reporting framework for tuberculosis—2013 revision (updated December 2014). 2013 [cited 2016 09/12/2016]. http://www.who.int/tb/publications/definitions_faq/en/-epoutcomes.

4.1.2 Suplemento

1

Supplementary material

Estimating the impact of tuberculosis anatomical classification on treatment outcomes: a patient and population perspective analysis

Otavio T. Ranzani, MD,
 Prof. Laura C. Rodrigues, PhD,
 Prof. Eliseu A. Waldman, PhD,
 Prof. Carlos R. R. Carvalho, PhD

Table of Contents

Table A. Adapted TB Outcomes from WHO (not includes resistant TB) to the São Paulo State TB Program, Brazil[1].....	2
Table B. Variables with missing values from the 61,482 patients included in the multivariate analysis after multiple imputation (i.e., excluding those diagnosed after death without previous diagnosis).....	3
Table C. Missingness pattern evaluation.....	4
Table D. Crude and adjusted associations between clinical forms of TB and unsuccessful outcome of treatment and death in complete-case analysis.....	5
Table E. General characteristics of 500 samples (“500 country profiles”).....	6
Table F. Differences in the reported Treatment success rate at country level between Classification 1 and Classification 2 for Pulmonary and Extrapulmonary forms (n=500, simulated data).....	7
Table G. Differences more than 2.5, 5 and 10% in the reported Treatment success rate at country level between Classification 1 and Classification 2 for Pulmonary and Extrapulmonary forms (n=500, simulated data).....	7
Figure A. Over or under-estimation in tuberculosis treatment success at country-level for 500 simulated countries between the two clinical classifications after full adjustment for potential confounders.....	8
Table H. Differences in the reported Treatment success rate at country level between Classification 1 and Classification 2 for Pulmonary and Extrapulmonary forms (n=500, simulated data).....	9
Table I. Differences more than 2.5, 5 and 10% in the reported Treatment success rate at country level between Classification 1 and Classification 2 for Pulmonary and Extrapulmonary forms (n=500, simulated data).....	9
Figure B. Over or under-estimation in tuberculosis treatment success at country-level for 500 simulated countries between overall (both forms) and extrapulmonary tuberculosis as classified by WHO (Classification1)	10
Figure C. Over or under-estimation in tuberculosis treatment success at country-level for 500 simulated countries between overall (both forms) and each for of tuberculosis as classified by WHO (Classification1) after full adjustment for potential confounders.....	11

Table A. Adapted TB Outcomes from WHO (not includes resistant TB) to the São Paulo State TB Program, Brazil[1]

Outcome	Definition
Cured	A pulmonary TB patient with bacteriologically confirmed TB at the beginning of treatment who was smear- or culture-negative in the last month of treatment and on at least one previous occasion
Completed treatment	A TB patient who completed treatment without evidence of failure but with no record to show that sputum smear or culture results in the last month of treatment and on at least one previous occasion were negative, either because tests were not done or because results are unavailable
Treatment failed	For the São Paulo State TB-Program, treatment failure was defined as any proven resistance to TB drugs during the treatment.
Died	A TB patient who dies for any reason before starting or during the course of treatment
Lost to follow-up	A TB patient who did not start treatment or whose treatment was interrupted for 2 consecutive months or more
Not evaluated	A TB patient for whom no treatment outcome is assigned. This includes cases “transferred out” to another treatment unit as well as cases for whom the treatment outcome is unknown to the reporting unit
Treatment success	The sum of cured and treatment completed
Cohort	A group of patients in whom TB has been diagnosed. This group forms the denominator for calculating treatment outcomes. The sum of the above treatment outcomes, plus any cases for whom no outcome is recorded (including those ‘still on treatment’) and “transferred out” cases should equal the number of cases registered. Some countries monitor outcomes among cohort defined by sputum smear and/or culture, and define cure and failure according to the best laboratory evidence available for each patient.

1. World Health Organization-WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision (updated December 2014). WHO Publications. 2013:1-47.

Table B. Variables with missing values from the 61,482 patients included in the multivariate analysis after multiple imputation (i.e., excluding those diagnosed after death without previous diagnosis)

Variable	Number of missing values	Percentage
Age	48	<0.1%
Directly observed treatment-DOT	327	0.5%
Place of diagnosis	887	1.4%
Chest-X-ray	2860	4.7%
Microbiologic status	5354	8.7%
Race	7815	12.7%
Country of birth	8873	14.4%
Education	11857	19.3%

Table C. Missingness pattern evaluation

Percent	Age	DOT	Place	Chest-X-ray	Microbiologic status	Race	Country of birth	Education
Complete case analysis								
59%	1	1	1	1	1	1	1	1
Missing unique values								
8%	1	1	1	1	1	1	1	0
5%	1	1	1	1	1	1	0	1
4%	1	1	1	1	1	0	1	1
5%	1	1	1	1	0	1	1	1
2%	1	1	1	0	1	1	1	1
<1%	1	1	0	1	1	1	1	1
<1%	1	0	1	1	1	1	1	1
<1%	0	1	1	1	1	1	1	1
Combination of two simultaneously								
3%	1	1	1	1	1	1	0	0
2%	1	1	1	1	1	0	1	0
1%	1	1	1	1	1	0	0	1
<1%	1	1	1	1	0	1	1	0
<1%	1	1	1	1	0	1	0	1
<1%	1	1	1	1	0	0	1	1
<1%	1	1	1	0	1	1	1	0
<1%	1	1	1	0	1	1	0	1
<1%	1	1	1	0	0	1	1	1
<1%	1	1	1	0	1	0	1	1
<1%	1	1	1	0	0	1	1	1
<1%	1	1	0	1	1	1	0	1
<1%	1	1	0	1	1	0	1	1
<1%	1	1	0	1	0	1	1	1
<1%	1	1	0	0	1	1	1	1
<1%	1	0	1	1	1	1	1	0
<1%	1	0	1	1	1	1	0	1
<1%	1	0	1	1	0	1	1	1
<1%	1	0	1	1	1	1	1	1
<1%	0	1	1	1	1	1	1	0
<1%	0	1	1	1	1	1	0	1
<1%	0	1	1	1	1	0	1	1
<1%	0	1	1	1	0	1	1	1
<1%	0	1	1	0	1	1	1	1
Combination of three simultaneously								
2%	1	1	1	1	1	0	0	0

All other combinations were <1%, reaching a maximum of 6 variables with missing values simultaneously (combination of ≥4: 509/0.83%)

DOT-Directly observed treatment

Table D. Crude and adjusted associations between clinical forms of TB and unsuccessful outcome of treatment and death in complete-case analysis

Variable	Unsuccessful outcome of treatment		Death	
	Crude OR (95% CI)	P value	Crude OR (95% CI)	P value
Crude (n=62,178)				
Pulmonary TB	Reference		Reference	
Pulmonary and Extrapulmonary TB	1.65 (1.47-1.84)	<0.001	2.37 (2.05-2.75)	<0.001
Extrapulmonary TB	0.84 (0.79-0.89)	<0.001	1.15 (1.06-1.26)	0.002
Miliary/Disseminated TB	2.84 (2.54-3.16)	<0.001	5.55 (4.90-6.28)	<0.001
Adjusted* (n=36,347)	Adjust. OR (95% CI)	P value	Adjust OR (95% CI)	P value
Pulmonary TB	Reference		Reference	
Pulmonary and Extrapulmonary TB	1.05 (0.89-1.24)	0.576	1.10 (0.87-1.39)	0.431
Extrapulmonary TB	0.66 (0.58-0.75)	<0.001	0.54 (0.44-0.65)	<0.001
Miliary/Disseminated TB	1.36 (1.13-1.63)	0.001	1.60 (1.27-2.01)	<0.001

*Adjusted for age, sex, country of birth, race, education, homelessness, alcohol and drugs use, diabetes, mental disorder, HIV status, other immunosuppression, place of diagnosis, microbiologic diagnosis, Chest-X-Ray pattern at diagnosis, initial treatment and initial offer of directly observed treatment. Adjusted model from 5 multiple imputed datasets.

CI denotes confidence intervals; OR denotes odds ratios; TB denotes tuberculosis.

Table E. General characteristics of 500 samples (“500 country profiles”)

	Mean (SD)	Median [IQR]	p10%-p90%	Min-Max
Sample size	64,289 (31,464)	60,771 [36,173-89,121]	25,861 – 104,468	10,935 – 165,641
Clinical forms distribution				
Classification 1 (WHO)				
Pulmonary form	79.6% (18)	85.5% [73.5-92.5%]	49.4% - 97.7%	20.4% - 98.9%
Extrapulmonary form	20.4% (18)	14.5% [7.5-26.5%]	3.4 – 50.6%	1.1 – 79.7%
Expanded classification				
Pulmonary only	73.2% (21)	80.5% [64.4-88.2%]	37.4 – 93.1%	14.2 – 98.3%
PTB + ETPB	3.8% (4)	2.7% [1.2-4.8%]	0.4 – 7.8%	0 – 32.9%
EPTB only	19.5% (18)	13.6% [7.0-25.4%]	2.7 – 48.6%	1 – 79.3%
Miliar/Disseminated	3.4% (4)	2.2% [1.2-4.3%]	0.6 – 8.0%	0 – 29.4%
HIV status distribution				
Negative	67.2% (21)	73.4% [55.4-83.0%]	31.4 – 88.8%	9.7 – 96.8%
Positive	14.6% (11)	11.1% [6.9-18.3%]	4.6 – 30.2%	1.8 – 73.4%
Unknown	18.2% (15)	14.1% [6.8-24.6%]	3.1-42.4%	0.6-70.9%

EPTB denotes extrapulmonary tuberculosis; HIV denotes human immunodeficiency virus; PTB denotes pulmonary tuberculosis; WHO denotes World Health Organization.

Table F. Differences in the reported Treatment success rate at country level between Classification 1 and Classification 2 for Pulmonary and Extrapulmonary forms (n=500, simulated data)

	Mean (SD)	Median [IQR]	p10% - p90%	Min-Max
Comparing PTB only minus PTB-WHO				
Treatment success				
Crude	0.02% (1.4)	0.42% [-0.42 to 0.75%]	-1.76 to 1.17%	-7.87 to 2.27%
Fully adjusted	-0.35% (1.4)	0.23% [-0.93 to 0.41%]	-2.29 to 0.66%	-7.54 to 1.28%
Comparing EPTB only minus EPTB-WHO				
Treatment success				
Crude	0.85% (1.2)	0.75% [0.18 to 1.37%]	-0.03 to 2.17%	-4.41 to 6.83%
Fully adjusted	0.90% (1.2)	0.70% [0.20 to 1.36%]	-0.01 to 2.06%	-2.65 to 7.94%

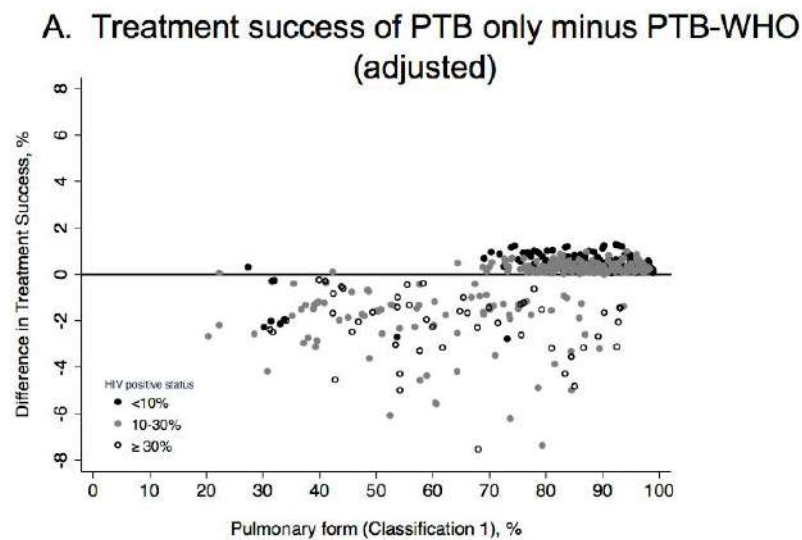
EPTB denotes extrapulmonary tuberculosis; PTB denotes pulmonary tuberculosis; WHO denotes World Health Organization.

Table G. Differences more than 2.5, 5 and 10% in the reported Treatment success rate at country level between Classification 1 and Classification 2 for Pulmonary and Extrapulmonary forms (n=500, simulated data)

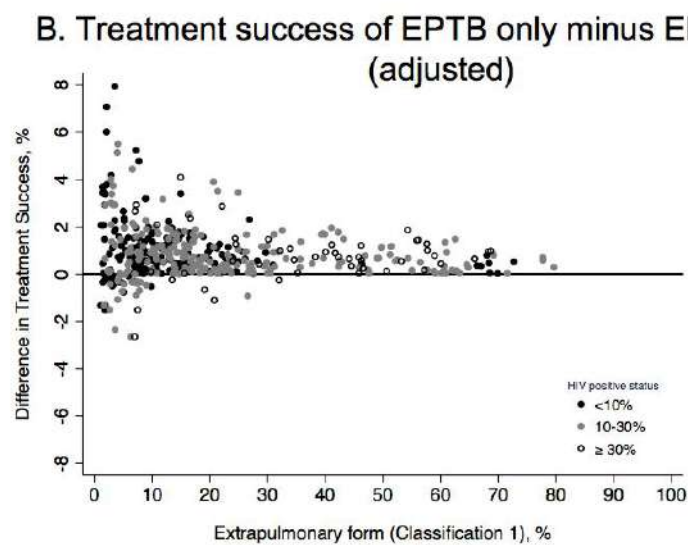
	Difference ≥ 2.5%	Difference ≥ 5%	Difference ≥ 10%
Comparing PTB only minus PTB-WHO			
Treatment success			
Crude	24 (4.8%)	5 (1.0%)	0 (0.0%)
Fully adjusted	42 (8.4%)	6 (1.2%)	0 (0.0%)
Comparing EPTB only minus EPTB-WHO			
Treatment success			
Crude	33 (6.6%)	3 (0.6%)	0 (0.0%)
Fully adjusted	38 (7.6%)	6 (1.2%)	0 (0.0%)

EPTB denotes extrapulmonary tuberculosis; PTB denotes pulmonary tuberculosis; WHO denotes World Health Organization.

Figure A. Over or under-estimation in tuberculosis treatment success at country-level for 500 simulated countries between the two clinical classifications after full adjustment for potential confounders.



Panel A: difference in treatment success between Pulmonary TB only minus Pulmonary TB as classified by WHO (Classification 1)



Panel B: difference in treatment success between Extrapulmonary TB only minus Extrapulmonary TB as classified by WHO (Classification 1).

Table H. Differences in the reported Treatment success rate at country level between Classification 1 and Classification 2 for Pulmonary and Extrapulmonary forms (n=500, simulated data)

	Mean (SD)	Median [IQR]	p10% - p90%	Min-Max
Comparing Both (PTB+EPTB) minus PTB				
Treatment success				
Crude	2.62% (5.1)	0.33% [-0.33 to 2.02%]	-0.82 to 12.00%	-2.44 to 21.62%
Fully adjusted	2.25% (4.3)	0.34% [-0.26 to 1.63%]	-0.61 to 9.70%	-1.62 to 18.88%
Comparing Both (PTB+EPTB) minus EPTB				
Treatment success				
Crude	-0.63% (9.9)	-1.84% [-8.05 to 6.74%]	-12.48 to 14.03%	-24.08 to 22.95%
Fully adjusted	-0.80% (8.1)	-1.87% [-6.49 to 5.93%]	-10.59 to 11.74%	-20.29 to 18.93%

EPTB denotes extrapulmonary tuberculosis; PTB denotes pulmonary tuberculosis; WHO denotes World Health Organization.

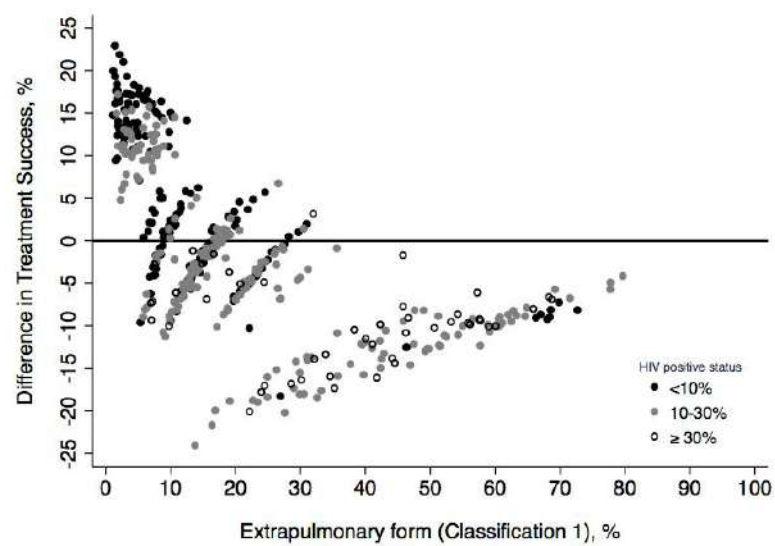
Table I. Differences more than 2.5, 5 and 10% in the reported Treatment success rate at country level between Classification 1 and Classification 2 for Pulmonary and Extrapulmonary forms (n=500, simulated data)

	Difference ≥ 2.5%	Difference ≥ 5%	Difference ≥ 10%
Comparing Both (PTB+EPTB) minus PTB			
Treatment success			
Crude	115 (23.0%)	110 (22.0%)	60 (12.0%)
Fully adjusted	114 (22.8%)	103 (20.6%)	45 (9.0%)
Comparing Both (PTB+EPTB) minus EPTB			
Treatment success			
Crude	374 (74.8%)	299 (59.8%)	181 (36.2%)
Fully adjusted	354 (70.8%)	271 (54.2%)	129 (25.8%)

EPTB denotes extrapulmonary tuberculosis; PTB denotes pulmonary tuberculosis; WHO denotes World Health Organization.

Figure B. Over or under-estimation in tuberculosis treatment success at country-level for 500 simulated countries between overall (both forms) and extrapulmonary tuberculosis as classified by WHO (Classification1)

Treatment success for Both forms minus EPTB

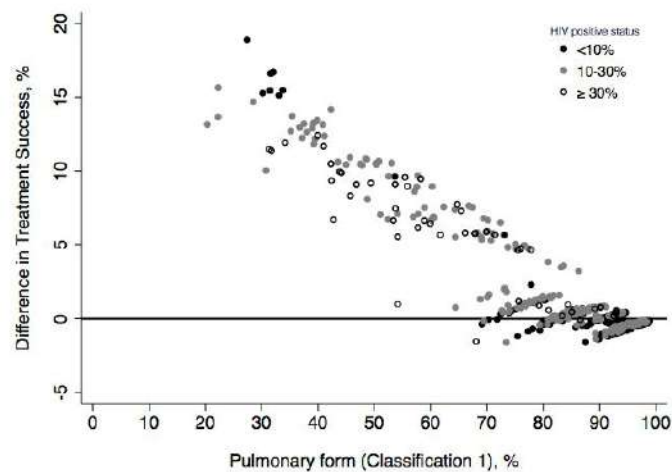


Difference in treatment success between overall (both forms) minus Extrapulmonary tuberculosis as classified by WHO (Classification 1).

EPTB denotes extrapulmonary tuberculosis; HIV denotes human immunodeficiency virus; WHO denotes World Health Organization

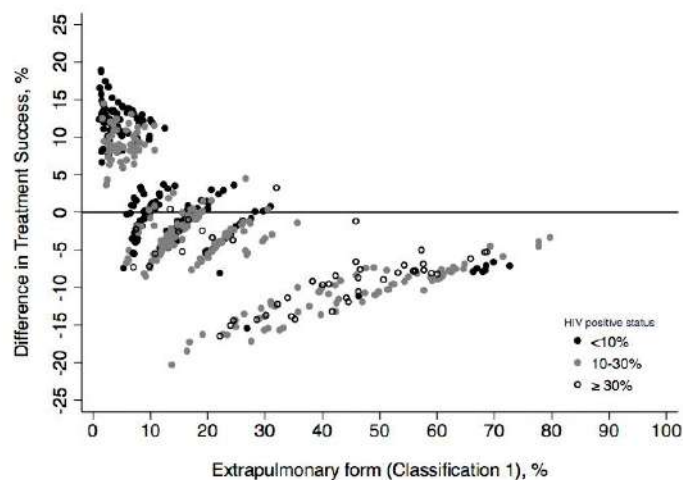
Figure C. Over or under-estimation in tuberculosis treatment success at country-level for 500 simulated countries between overall (both forms) and each for of tuberculosis as classified by WHO (Classification1) after full adjustment for potential confounders.

A. Treatment success for Both forms minus PTB (adjusted)



Panel A: Difference in treatment success between overall (both forms) minus Pulmonary tuberculosis as classified by WHO (Classification 1) after full adjustment for potential confounders.

B. Treatment success for Both forms minus EPTB (adjusted)



Panel B: Difference in treatment success between overall (both forms) minus Extrapulmonary tuberculosis as classified by WHO (Classification 1) after full adjustment for potential confounders.

4.2 Artigo 2: Citação Completa

Ranzani OT, Rodrigues LC, Waldman EA, Prina E, Carvalho CRR. Who are the patients with tuberculosis who are diagnosed in emergency facilities? An analysis of treatment outcomes in the state of São Paulo, Brazil. *J Bras Pneumol* 2018;44(2):125-33.

DOI: 10.1590/S1806-37562017000000384

Fator de impacto (Journal Citation Reports, último relatório de 2016): 1,496

Submetido: 31/10/2017

Aceito: 11/02/2018

4.2.1 Texto principal

J Bras Pneumol. 2018;44(2):125-133
<http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562017000000384>

ORIGINAL ARTICLE



Who are the patients with tuberculosis who are diagnosed in emergency facilities? An analysis of treatment outcomes in the state of São Paulo, Brazil

Otávio Tavares Ranzani^{1,2,a}, Laura Cunha Rodrigues^{2,b}, Eliseu Alves Waldman^{3,c}, Elena Prina^{1,d}, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho^{1,e}

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
 2. London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, United Kingdom.
 3. Departamento de Epidemiologia, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-4677-6862>
 b. <http://orcid.org/0000-0001-9008-660X>
 c. <http://orcid.org/0000-0001-7907-6698>
 d. <http://orcid.org/0000-0002-6937-8613>
 e. <http://orcid.org/0000-0002-1618-8509>

Submitted: 31 October 2017.
 Accepted: 11 February 2018.

Study carried out in the Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

ABSTRACT

Objective: Early tuberculosis diagnosis and treatment are determinants of better outcomes and effective disease control. Although tuberculosis should ideally be managed in a primary care setting, a proportion of patients are diagnosed in emergency facilities (EFs). We sought to describe patient characteristics by place of tuberculosis diagnosis and determine whether the place of diagnosis is associated with treatment outcomes. A secondary objective was to determine whether municipal indicators are associated with the probability of tuberculosis diagnosis in EFs. **Methods:** We analyzed data from the São Paulo State Tuberculosis Control Program database for the period between January of 2010 and December of 2013. Newly diagnosed patients over 15 years of age with pulmonary, extrapulmonary, or disseminated tuberculosis were included in the study. Multiple logistic regression models adjusted for potential confounders were used in order to evaluate the association between place of diagnosis and treatment outcomes. **Results:** Of a total of 50,295 patients, 12,696 (25%) were found to have been diagnosed in EFs. In comparison with the patients who had been diagnosed in an outpatient setting, those who had been diagnosed in EFs were younger and more socially vulnerable. Patients diagnosed in EFs were more likely to have unsuccessful treatment outcomes (adjusted OR: 1.54; 95% CI: 1.42-1.66), including loss to follow-up and death. At the municipal level, the probability of tuberculosis diagnosis in EFs was associated with low primary care coverage, inequality, and social vulnerability. In some municipalities, more than 50% of the tuberculosis cases were diagnosed in EFs. **Conclusions:** In the state of São Paulo, one in every four tuberculosis patients is diagnosed in EFs, a diagnosis of tuberculosis in EFs being associated with poor treatment outcomes. At the municipal level, an EF diagnosis of tuberculosis is associated with structural and socioeconomic indicators, indicating areas for improvement.

Keywords: Tuberculosis/diagnosis; Emergency treatment; Treatment outcome; Delivery of health care.

INTRODUCTION

Tuberculosis remains a common disease and a complex public health problem, particularly in low- and middle-income countries, as well as in the poorest sections of high-income countries.^(1,2) Early diagnosis and treatment are the main determinants of favorable patient outcomes and effective control, reducing the period of transmissibility.⁽³⁻⁶⁾

There are barriers to early tuberculosis diagnosis and treatment, including delays in seeking medical attention after symptom onset, in establishing a definitive diagnosis, and in initiating appropriate treatment.^(3,5,6) Several studies have examined factors associated with delayed diagnosis and treatment, including patient-related factors (e.g., age, female sex, other reasons for chronic cough, and self-perception), socioeconomic factors (e.g., social

cohesion, poverty, and education), and health care system-related factors (e.g., access to primary care and tuberculosis caseload).⁽⁴⁻⁷⁾

The Brazilian public health care system provides universal coverage, being organized in a hierarchical and decentralized manner and providing full tuberculosis treatment free of charge.^(8,9) Tuberculosis control in Brazil has improved in recent years, the overall incidence and associated mortality rate having decreased.⁽²⁾ However, Brazil remains on the list of high-burden countries and has yet to achieve all of the World Health Organization (WHO) goals for tuberculosis control, particularly those related to treatment outcomes (i.e., a treatment success rate > 85%).^(2,9,10) The state of São Paulo has a population of 44 million inhabitants distributed among 645 municipalities and accounts for nearly 20% of all tuberculosis cases in Brazil. Although the state of São Paulo is one of the

Correspondence to:

Otávio T. Ranzani. Laboratório de Pneumologia, Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Avenida Dr. Arnaldo, 455, 2º andar, sala 2144, CEP 01246903, São Paulo, Brasil.
 Tel.: 55 11 3061-7361. E-mail: otavioranzani@yahoo.com.br
 Financial support: Otávio T. Ranzani is the recipient of a Master's Fellowship in Public Health and Tropical Medicine from the Wellcome Trust (Grant no. 104006/Z/14/Z).



Who are the patients with tuberculosis who are diagnosed in emergency facilities?
An analysis of treatment outcomes in the state of São Paulo, Brazil

wealthiest in the country, it has yet to achieve the goals related to treatment success.⁽⁹⁻¹³⁾

Previous studies have shown that the proportions of tuberculosis cases diagnosed in a hospital setting or in emergency facilities (EFs) are high in Brazil, which might indicate lack of access to health care and delayed diagnosis.^(3,14-19) However, those studies were either single-center studies or studies conducted at the municipal level.^(20,21) To overcome these limitations, we conducted the present population-based study, the objective of which was to describe patient characteristics by place of diagnosis and determine whether the place of diagnosis is associated with treatment outcomes. A secondary objective was to determine whether structural and socioeconomic indicators are associated with the likelihood of being diagnosed in EFs at the aggregate level, in order to inform targeted public health strategies.

METHODS

Population and setting

The present study was a retrospective analysis of data from the São Paulo State Tuberculosis Control Program database for the period between January of 2010 and December of 2013. Newly diagnosed patients over 15 years of age with pulmonary, extrapulmonary, or disseminated tuberculosis were included in the study. Only new patients were included because patients with recurrent tuberculosis (relapse or reinfection) are highly expected to go through a different diagnostic process. In addition, prison inmates were excluded, as were patients diagnosed through active case finding, including those who had been diagnosed after contact tracing investigation, because of the specific circumstances associated with place of diagnosis.

All of the tuberculosis cases included in the present study were either bacteriologically confirmed or clinically diagnosed cases, in accordance with the WHO definitions.⁽²²⁾

Data sources

Patient-related data were collected from an electronic health system (the TBweb database).^(9,23) Because tuberculosis notification (including reporting of treatment initiation) is compulsory, the TBweb database includes data for all municipalities in the state of São Paulo. In addition, the São Paulo State Tuberculosis Control Program has been investing human and financial resources in the TBweb database, data accuracy and quality therefore being guaranteed.^(9,23)

Data on the municipalities were collected from the following databases: the Brazilian Institute of Geography and Statistics database⁽²⁴⁾; the São Paulo *Sistema Estadual de Análise de Dados* (SEADE, State System of Data Analysis) Foundation database⁽¹³⁾; and the Brazilian National Ministry of Health Department of Primary Care database.⁽²⁵⁾ The São Paulo SEADE Foundation is an independent public agency, being a national referral center for analysis of socioeconomic and demographic data.⁽¹³⁾

Indicators at the municipal level

The following indicators were used: population size, population density, gross domestic product, per capita gross domestic product, and level of urbanization. Composite indicators were also used, including the *Índice de Desenvolvimento Humano* (IDH, Human Development Index)—which assesses education, life expectancy, and economic development and ranges from 0 to 1 (IDH values closer to 1 translating to greater human development)—and the Gini coefficient, which assesses inequality and ranges from 0 to 1 (a Gini coefficient of 0 indicating perfect equality and a Gini coefficient of 1 indicating maximal inequality), on the basis of data from the 2010 Census.⁽²⁴⁾ The 2010 version of the *Índice Paulista de Vulnerabilidade Social* (IPVS, São Paulo State Social Vulnerability Index), developed by the São Paulo SEADE Foundation, was also used.

⁽²⁵⁾ The IPVS encompasses several demographic and socioeconomic variables, such as level of education, per capita household income, age, and sex distribution. The population of each municipality was divided into the seven categories of vulnerability defined by the IPVS. In the present study, the indicator selected was the proportion of the municipal population classified as highly vulnerable (i.e., individuals in category 5, 6, or 7). Data from the Brazilian National Ministry of Health were used in order to assess primary care coverage (i.e., family health strategy program or equivalent) in each municipality.⁽²⁵⁾ Other São Paulo SEADE Foundation indicators used in the present study included proportion of pregnancies with at least seven antenatal visits and infant mortality rate per 1,000 live births.⁽³³⁾ All primary care indicators were obtained from mid-year values.

Outcomes

The 2013 WHO treatment outcome definitions were used, being adapted to the TBweb database definitions.^(19,22) The outcomes are divided into desirable outcomes (i.e., treatment success) and undesirable outcomes, the latter including treatment failure, death, loss to follow-up, and not evaluated.^(9,22)

Data analysis

Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation or median (interquartile range), depending on their distribution. Categorical variables were expressed as absolute numbers and proportions, being compared by Fisher's exact test or the chi-square test, as appropriate.

A multiple logistic regression model was used in order to evaluate the association between place of diagnosis and unsuccessful treatment outcome. Adjusted ORs were calculated, allowing for potential confounding factors defined a priori. Patient-related factors, as well as disease- and treatment-related factors, were selected on the basis of the literature. Patient-related factors included age, sex, country of birth, self-reported ethnicity, homelessness, level of education, alcohol use, drug use, diabetes mellitus,



mental disorder, HIV status, and immunosuppression from etiologies other than HIV infection. Disease- and treatment-related factors included place of diagnosis, chest X-ray findings at diagnosis, microbiological status at diagnosis, initial drug regimen, and directly observed treatment. Given its importance among unsuccessful treatment outcomes, death was used as the dependent variable in a second multiple logistic regression model.

An additional analysis was performed at the municipal level. Initially, the number of cases and place of diagnosis were grouped by municipality. Subsequently, each indicator was tested in a univariate analysis as a predictor of diagnosis in EFs, the most important variables being retained in order to explain the variance in the outcome. When the same dimension was assessed by two different indicators, composite indicators were preferred over single indicators, multicollinearity being dealt with in the final model. In order to include the IPVS, which was available for all of the municipalities in the state of São Paulo, two final models were selected. All analyses were performed with the Stata statistical software package, version 13.1 (StataCorp LP, College Station, TX, USA), and the `logit` command was used in order to run logistic models for grouped data at the municipal level.

RESULTS

Of a total of 62,178 patients who were diagnosed with tuberculosis between January of 2010 and January of 2013, 7,027 (11.3%) were excluded because they were prison inmates, 3,374 (5.4%) were excluded because they had been diagnosed through active case finding or contact tracing investigation, 696 (1.1%) were excluded because they had been diagnosed at autopsy, and 786 (1.3%) were excluded because there was no information regarding place of diagnosis. Therefore, the final sample consisted of 50,295 patients spontaneously seeking medical attention at health care units in the state of São Paulo.

The general characteristics of the patients analyzed in the present study are shown in Table 1. Most of the patients were young males. Of the sample as a whole, 55% had been diagnosed in an outpatient setting, 25% had been diagnosed in EFs, and 20% had been diagnosed in a hospital setting. In comparison with the patients who had been diagnosed in an outpatient or hospital setting, those who had been diagnosed in EFs were notably younger, the following being more common in the latter than in the former: being male, self-reporting mixed ethnicity, being homeless, using alcohol, using drugs, and having a low level of education. A diagnosis of tuberculosis during hospitalization was more common in patients with chronic disease (e.g., diabetes mellitus, HIV infection, and immunosuppression from etiologies other than HIV infection) than in those without it.

Table 2 shows the characteristics of tuberculosis and tuberculosis treatment, by place of diagnosis, among the patients analyzed in the present study. Of the patients who had been diagnosed in EFs, approximately

80% had pulmonary tuberculosis, the prevalence of positive sputum smears and cultures being higher in those patients than in those who were diagnosed in an outpatient or hospital setting. Other forms of tuberculosis, including extrapulmonary tuberculosis and disseminated/miliary tuberculosis, were more frequently diagnosed in a hospital setting than in an outpatient setting or in EFs.

As can be seen in Table 3 and Figure 1, the place of diagnosis was associated with tuberculosis treatment outcomes ($p < 0.001$), which were worse in the patients who had been diagnosed in EFs or in a hospital setting than in those who had been diagnosed in an outpatient setting. In addition, the proportion of loss to follow-up was higher among the patients who had been diagnosed in EFs. After adjustment for potential confounders, the likelihood of treatment failure and death was higher in the patients who had been diagnosed in EFs or in a hospital setting than in those who had been diagnosed in an outpatient setting, results that were consistent with those of a sensitivity analysis in the subgroups of HIV-positive and HIV-negative patients.

During the study period, 591 (92%) of the municipalities in the state of São Paulo reported cases of tuberculosis. In 96 (16%) of all municipalities in the state of São Paulo, more than 30% of all tuberculosis cases were diagnosed in the EFs; in 15 (2.5%), more than 50% of all cases were diagnosed in EFs.

Table 4 shows the variables that remained in the models at the municipal level. Municipalities in which primary care coverage was higher were less likely to have tuberculosis cases diagnosed in EFs, whereas municipalities in which inequality and vulnerability were high were more likely to have tuberculosis cases diagnosed in EFs. Figure 2 shows the relationship of the IDH, the Gini coefficient, and primary care coverage with the probability of being diagnosed in EFs, as estimated from adjusted model 1.

For illustrative purposes, we selected four municipalities. Municipality A notified 1,138 cases, being the third leading contributor to the burden of tuberculosis in the state (in absolute numbers). Of those cases, 53% had been diagnosed in EFs. Municipality A has a high IDH (i.e., 0.768), and 21% of its population are highly vulnerable; however, primary care coverage is only 34%. In municipality B, the proportion of cases diagnosed in EFs was 41%. Although the IDH is very high (i.e., 0.814) and primary care coverage is 48% in that municipality, inequality is very high (Gini coefficient, 0.6858) and 36% of its population are highly vulnerable. In municipality C, inequality is high (Gini coefficient, 0.5971) and 33% of the population are highly vulnerable; however, primary care coverage is 99%, and the proportion of cases diagnosed in EFs was 21%. Finally, in municipality D, the proportion of cases diagnosed in EFs was 7%, primary care coverage is 89%, the IDH is high (i.e., 0.798), and only 8% of the population are highly vulnerable.



Who are the patients with tuberculosis who are diagnosed in emergency facilities?
An analysis of treatment outcomes in the state of São Paulo, Brazil

Table 1. General characteristics of patients newly diagnosed with tuberculosis, by place of diagnosis, in the state of São Paulo, Brazil, in the period between January of 2010 and December of 2013.^a

Variable	Primary care/ outpatient setting (n = 27,415)	EFs (n = 12,696)	During hospitalization (n = 10,184)	p
Age, years^b				
15.0-25.0	5,009 (18.3)	2,676 (21.1)	1,500 (14.7)	
25.1-35.0	6,458 (23.6)	3,285 (25.9)	2,284 (22.4)	
35.1-45.0	5,565 (20.3)	2,614 (20.6)	2,264 (22.2)	
45.1-55.0	5,047 (18.4)	2,123 (16.7)	1,906 (18.7)	< 0.001
55.1-65.0	3,122 (11.4)	1,239 (9.8)	1,200 (11.8)	
65.1-75.0	1,470 (5.4)	499 (3.9)	614 (6.0)	
75.1-85.0	605 (2.2)	207 (1.6)	333 (3.3)	
85.1-105	125 (0.5)	41 (0.3)	78 (0.8)	
Sex				
Female	9,615 (35.1)	3,785 (29.8)	3,236 (31.8)	< 0.001
Male	17,800 (64.9)	8,911 (70.2)	6,948 (68.2)	
Country of birth^c				
Brazil	22,802 (96.6)	10,285 (96.8)	8,500 (98.5)	< 0.001
Other	805 (3.4)	334 (3.2)	129 (1.5)	
Self-reported ethnicity^d				
White	13,157 (55.1)	5,296 (47.9)	5,087 (56.6)	
Black	2,645 (11.1)	1,392 (12.6)	1,012 (11.3)	< 0.001
Mixed	7,441 (31.2)	4,208 (38.1)	2,756 (30.7)	
Asian	356 (1.5)	102 (0.9)	107 (1.2)	
Indigenous	270 (1.1)	55 (0.5)	23 (0.3)	
Level of education, number of years of schooling^e				
0 (illiterate)	838 (3.7)	360 (3.6)	339 (4.3)	
1-3	2,639 (11.5)	1,119 (11.3)	817 (10.5)	< 0.001
4-7	7,949 (34.6)	3,519 (35.5)	2,673 (34.2)	
8-11	8,668 (37.7)	4,041 (40.8)	3,077 (39.4)	
12-14	1,923 (8.4)	602 (6.1)	572 (7.3)	
≥ 15	951 (4.1)	275 (2.8)	342 (4.4)	
Homelessness	524 (1.9)	514 (4.1)	220 (2.2)	< 0.001
Alcohol use	3,720 (13.6)	2,375 (18.7)	1,771 (17.4)	< 0.001
Diabetes mellitus	1,708 (6.2)	863 (6.8)	755 (7.4)	< 0.001
Drug use	2,136 (7.8)	1,535 (12.1)	1,042 (10.2)	< 0.001
Mental disorder	407 (1.5)	252 (2.0)	290 (2.9)	< 0.001
HIV status				
Negative	21,353 (77.9)	9,591 (75.5)	6,682 (65.6)	< 0.001
Positive	2,417 (8.8)	1,281 (10.1)	2,187 (21.5)	
Unknown	3,645 (13.3)	1,824 (14.4)	1,315 (12.9)	
Immunosuppression from etiologies other than HIV infection	169 (0.6)	113 (0.9)	284 (2.8)	< 0.001

EFs: emergency facilities. ^aValues expressed as n (%). ^bMissing data: n = 31 (0.1%). ^cMissing data: n = 7,440 (14.8%). ^dMissing data: n = 6,388 (12.7%). ^eMissing data: n = 9,591 (19.1%).

DISCUSSION

In the present population-based study of data regarding the state of São Paulo, one in every four tuberculosis patients was found to have been diagnosed in EFs. The likelihood of poor outcomes, including death and loss to follow-up, was found to be higher in the patients diagnosed in EFs than in those diagnosed in an outpatient setting. At the municipal level, structural and socioeconomic factors were found to be associated with a higher probability of being diagnosed in EFs.

Our study shows that tuberculosis remains a public health challenge and that there is a need for improving the process of diagnosing tuberculosis in the public health system.^(1,14) The proportion of patients diagnosed with tuberculosis in EFs was found to be high, despite the fact that the state of São Paulo is one of the wealthiest in the country and the fact that tuberculosis treatment is provided free of charge in Brazil. This might be due to difficult access to health care, which results in delayed diagnosis and affects



Table 2. Characteristics of tuberculosis and tuberculosis treatment, by place of diagnosis, among patients newly diagnosed with tuberculosis in the state of São Paulo, Brazil, in the period between January of 2010 and December of 2013.^a

Variable	Primary care/ outpatient setting (n = 27,415)	EFs (n = 12,696)	During hospitalization (n = 10,184)	p
Anatomical classification				
PTB	22,758 (83.0)	10,314 (81.2)	5,895 (57.9)	< 0.001
PTB + EPTB	524 (1.9)	371 (2.9)	653 (6.4)	
EPTB	3,754 (13.7)	1,684 (13.3)	3,015 (29.6)	
Miliary/disseminated TB	379 (1.4)	327 (2.6)	621 (6.1)	
Microbiological status				
A positive microbiological test result	19,018 (69.4)	9,578 (75.4)	5,674 (55.7)	< 0.001
A positive microbiological test result for a pulmonary form (PTB/PTB + EPTB)	18,289 (78.6)	9,103 (85.2)	4,873 (74.4)	< 0.001
Positive sputum smear at diagnosis ^b	16,162 (74.2)	8,548 (84.4)	4,097 (70.5)	< 0.001
Positive sputum culture at diagnosis ^c	6,017 (63.5)	2,411 (65.7)	1,525 (61.1)	< 0.001
Chest X-ray^d				
Not performed	2,998 (11.4)	848 (6.9)	957 (9.9)	< 0.001
Normal	2,134 (8.1)	602 (4.9)	1,066 (11.0)	
Additional pathology	177 (0.7)	118 (1.0)	192 (2.0)	
Suspected TB	15,829 (60.4)	8,344 (68.1)	6,211 (64.1)	
Suspected TB + cavitation	5,087 (19.4)	2,336 (19.1)	1,263 (13.0)	
Initial drug regimen				
Other	848 (3.1)	373 (2.9)	406 (4.0)	< 0.001
RHZE	26,567 (96.9)	12,323 (97.1)	9,778 (96.0)	
Directly observed treatment ^e	18,872 (69.1)	9,120 (72.4)	6,466 (64.0)	< 0.001

EFs: emergency facilities; TB: tuberculosis; PTB: pulmonary TB; EPTB: extrapulmonary TB; and RHZE: rifampin, isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol. ^aValues expressed as n (%). ^bProportions calculated among patients undergoing sputum collection (n = 37,717/40,515; 93%). ^cProportions calculated among patients undergoing sputum collection and culture (n = 15,638/40,515; 39%). ^dMissing data: n = 2,133 (4.2%). ^eMissing data: n = 290; (0.6%).

treatment outcomes, as well as increasing the risk of transmission in the population and costs to the health care system.^(14,19,21,27)

A diagnosis of tuberculosis in EFs is associated with a variety of problems.^(3,4,27-30) First, there is a risk of transmission to other patients, given the high prevalence of patients with pulmonary tuberculosis and positive sputum smears in contact with ill patients in a crowded area.⁽³⁰⁾ Second, given the intrinsic characteristics of the care delivered in EFs, the possibility of tuberculosis is unlikely to be raised, thus increasing the delay in initiating appropriate treatment.⁽⁴⁾ Third, tuberculosis patients who are diagnosed in EFs are at a high risk of loss to follow-up because EF patients must be referred to primary care clinics. In addition, the underlying reasons for an EF diagnosis of tuberculosis—including patient vulnerability, lack of access to health care, and lack of self-awareness—potentiate the risk of loss to follow-up.⁽²¹⁾ Health care systems should develop strategies to facilitate the retention of tuberculosis patients diagnosed in the EFs, including internet-based scheduling of visits, mobile reminders, and direct communication between hospitals and primary care clinics.

Given that tuberculosis is a chronic disease, early diagnosis and treatment (in an outpatient setting) are preferred over a diagnosis in EFs. This reinforces the importance of improving the screening of individuals with respiratory symptoms, as well as reinforcing

the importance of active case finding and contact tracing.^(1,14,31-33) In addition, the level of population awareness of tuberculosis should be raised. A Brazilian soccer player has recently participated in a Brazilian national campaign against tuberculosis, the campaign being an example of how to increase population awareness and knowledge of tuberculosis and, consequently, reduce the stigma associated with the disease.⁽³⁴⁾ However, at the municipal level, low primary care coverage was found to be associated with a higher likelihood of being diagnosed in EFs. Therefore, it is imperative to improve primary care coverage.⁽¹⁹⁾ In addition, primary care clinics must have adequate infrastructure and trained staff for tuberculosis diagnosis and treatment, the lack of adequate infrastructure and trained staff having been reported as problems in studies investigating the pathway to tuberculosis diagnosis in Brazil.^(27,29,35) Although we have no data as to whether EFs are equipped to diagnose tuberculosis, we speculate that a large proportion of EFs in the country have a laboratory and an X-ray machine, either on site or elsewhere (i.e., at a referral site).

In the present study, treatment outcomes were found to be worse in the patients who had been diagnosed in EFs or in a hospital setting than in those who had been diagnosed in an outpatient setting.⁽²⁰⁾ We found that it was possible to divide the patients who had been diagnosed in EFs into three groups: socially vulnerable patients, patients with known



Who are the patients with tuberculosis who are diagnosed in emergency facilities?
An analysis of treatment outcomes in the state of São Paulo, Brazil

Table 3. Logistic regression models for the association between place of diagnosis and tuberculosis treatment outcomes.

	Unsuccessful treatment		Death	
Sample as a whole				
	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR ^a (95% CI)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR ^a (95% CI)
Primary care/outpatient setting	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)
EFs	1.87 (1.77-1.97) p < 0.001	1.54 (1.42-1.66) p < 0.001	2.88 (2.65-3.14) p < 0.001	2.75 (2.40-3.16) p < 0.001
During hospitalization	2.26 (2.14-2.39) p < 0.001	1.78 (1.63-1.94) p < 0.001	5.12 (4.72-5.56) p < 0.001	3.88 (3.40-4.43) p < 0.001
HIV-negative patients				
	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR ^b (95% CI)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR ^b (95% CI)
Primary care/outpatient setting	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)
EFs	1.60 (1.49-1.72) p < 0.001	1.33 (1.20-1.46) p < 0.001	2.44 (2.15-2.78) p < 0.001	2.36 (1.95-2.85) p < 0.001
During hospitalization	1.75 (1.61-1.89) p < 0.001	1.60 (1.43-1.79) p < 0.001	4.27 (3.77-4.84) p < 0.001	3.34 (2.86-4.16) p < 0.001
HIV-positive patients				
	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR ^b (95% CI)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR ^b (95% CI)
Primary care/outpatient setting	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)
EFs	2.43 (2.11-2.80) p < 0.001	1.97 (1.59-2.44) p < 0.001	3.52 (2.94-4.20) p < 0.001	3.45 (2.58-4.61) p < 0.001
During hospitalization	2.05 (1.83-2.34) p < 0.001	1.78 (1.48-2.15) p < 0.001	3.48 (2.97-4.09) p < 0.001	3.63 (2.80-4.71) p < 0.001

EFs: emergency facilities. ^aAdjusted for age, sex, country of birth, self-reported ethnicity, level of education, homelessness, alcohol use, drug use, diabetes mellitus, mental disorder, HIV status, immunosuppression from etiologies other than HIV infection, anatomical classification, microbiological diagnosis, chest X-ray findings at diagnosis, initial drug treatment, and directly observed treatment. ^bAdjusted for age, sex, country of birth, self-reported skin color/ethnicity, level of education, homelessness, alcohol use, drug use, diabetes mellitus, mental disorder, immunosuppression from etiologies other than HIV infection, anatomical classification, microbiological diagnosis, chest X-ray findings at diagnosis, initial drug treatment, and directly observed treatment.

Table 4. Structural and socioeconomic indicators aggregated at the municipal level and associated with tuberculosis diagnosis in emergency facilities.

Indicator	Model 1		Indicator	Model 2	
	OR (95% CI)	p		OR (95% CI)	p
Primary care coverage (1% increase)	0.997 (0.995-0.998)	< 0.001	Primary care coverage (1% increase)	0.998 (0.997-0.999)	0.002
IDH (1% increase)	0.936 (0.926-0.947)	< 0.001			
Gini coefficient (1% increase)	1.036 (1.030-1.041)	< 0.001	Highly vulnerable population ^a (1% increase)	1.018 (1.016-1.020)	< 0.001
Urbanization (1% increase)	1.032 (1.026-1.037)	< 0.001			
Population density (100/km ² increase)	1.001 (1.000-1.002)	0.036	Population density (100/km ² increase)	1.005 (1.005-1.006)	< 0.001

IDH: *Índice de Desenvolvimento Humano* (Human Development Index). ^aAs determined by the 2010 version of the *Índice Paulista de Vulnerabilidade Social* (IPVS, São Paulo State Social Vulnerability Index), developed by the São Paulo *Sistema Estadual de Análise de Dados* (SEADE, State System of Data Analysis) Foundation.⁽²⁶⁾

chronic diseases, and patients who are young and "healthy". For each group of patients, a different set of interventions is required in order to improve their outcomes. Socially vulnerable patients usually have limited access to primary care because of their marginalization and weak social capital.^(9,26) Recent studies have shown that homeless individuals commonly seek EF treatment for diseases at an advanced stage.⁽³⁷⁾

To tackle this group of patients, the health community should focus on specific goals, including mobile health care clinics,^(33,36) active case finding in shelters,⁽³³⁾ and, fundamentally, a multidisciplinary political and societal approach.^(9,35) There is a need for improving socioeconomic indicators and advocating government actions that have been shown to be effective, such as conditional cash transfers.⁽³⁹⁾

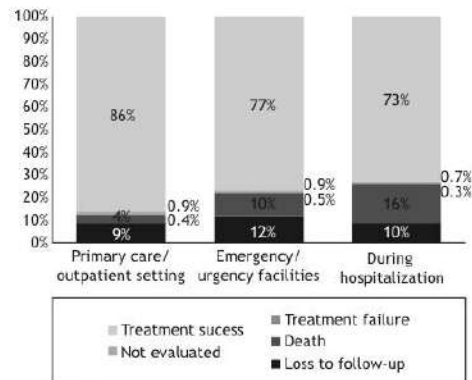


Figure 1. Tuberculosis treatment outcomes stratified by place of diagnosis.

Patients with known chronic diseases have a close relationship with the health care system. Our hypothesis is that such patients commonly have severe clinical presentations of tuberculosis or present with chronic disease exacerbations caused by tuberculosis, posing additional challenges for the diagnosis of tuberculosis and requiring a different approach (e.g., invasive procedures).⁽²⁰⁾ One expected limitation of studies such as ours (i.e., studies of secondary data) is the lack of detailed information on the degree of disease severity and the diagnostic process in such patients to determine whether they could have been diagnosed outside the hospital setting. Further studies are needed in order to gain a better understanding of this group of patients and provide data to inform potential interventions. Nevertheless, it is clear that we should focus on continuing tuberculosis education for health care workers at all levels of care and act to bridge the "knowledge-do gap", thus facilitating the implementation of tuberculosis guidelines in real practice.⁽⁴⁰⁾

Of particular interest is the third group, which comprises young and "healthy" patients. The likely reason why such patients are diagnosed in EFs is that they live in areas where access to primary care is limited or where primary care clinics lack adequate infrastructure.^(14,19,21) The stigma surrounding tuberculosis management at a health care clinic in the community likely leads such patients to seek medical assistance only when the disease is at an advanced stage or to expect a rapid solution in EFs.^(3-5,21)

In the present study, traditional structural and socioeconomic indicators were found to be associated with a high probability of being diagnosed in EFs. We selected four municipalities to illustrate how the aforementioned indicators can influence the place of diagnosis. The most important message is that it is not enough to assess only one indicator. Many of the municipalities in the state of São Paulo are wealthy (as evidenced by a high IDH) but have a high proportion of socially vulnerable individuals (as evidenced by a high IPVS), as well as inadequate primary care coverage. In these municipalities, we can assume that

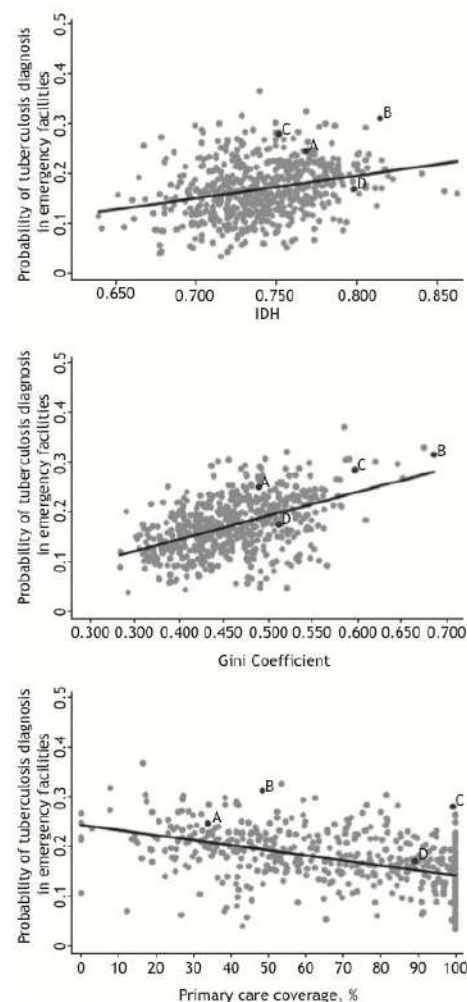


Figure 2. Relationship between municipal indicators and the probability of tuberculosis diagnosis in emergency facilities.*
*The probability of tuberculosis diagnosis in emergency facilities was estimated from adjusted model 1, on the basis of the Índice de Desenvolvimento Humano (IDH, Human Development Index), the Gini coefficient, primary care coverage, population density, and urbanization. A, B, C, and D represent the four municipalities discussed in the manuscript, the proportions of patients diagnosed in emergency facilities being 53% for A, 41% for B, 21% for C, and 7% for D.

the richest are treated at private hospitals whereas the poorest have limited access to primary care, a factor that plays a major role in delaying the diagnosis of tuberculosis. Therefore, in order to improve tuberculosis care, it is essential to perform further analysis of each metropolitan area, municipality, and region for a tailored multifaceted intervention.

Our study has limitations that should be acknowledged. First, we analyzed data regarding one Brazilian state



Who are the patients with tuberculosis who are diagnosed in emergency facilities?
An analysis of treatment outcomes in the state of São Paulo, Brazil

rather than the entire country. However, we do not expect to observe a different pattern at the country level regarding place of tuberculosis diagnosis.^(19,26) Second, we have no data regarding the number of health care visits before tuberculosis diagnosis or the time elapsed from symptom onset to diagnosis and treatment initiation. Third, data regarding large cities and smaller municipalities in the state were not analyzed separately, because our objective was to characterize the state of São Paulo as a whole. However, we speculate that our findings are also applicable to the large cities of the state. Finally, tuberculosis was microbiologically confirmed in 68% of all cases and in 85% of the patients who had pulmonary tuberculosis and valid sputum samples, proportions that are higher than the global average.⁽⁴²⁾ The TBweb database has a dedicated team of professionals who continuously check for consistency, and cases of patients whose initial diagnosis was changed or who were diagnosed with nontuberculous mycobacterial infection were excluded. However, we cannot exclude the possibility

of misclassification. Nevertheless, this would have introduced only a minimal bias toward the null rather than a differential bias across places of diagnosis.

Although there has been a major improvement in tuberculosis control, there is a need for further improvement. In the state of São Paulo, 25% of all tuberculosis patients are diagnosed in EFs, a factor that is associated with poor treatment outcomes. At the municipal level, an EF diagnosis of tuberculosis is associated with inequality, social vulnerability, and inadequate primary care coverage, indicating areas for improvement.

ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to the dedicated staff of the Tuberculosis Control Department of the Prof. Alexandre Vranjac Center for Epidemiological Surveillance of the São Paulo State Department of Health for supervising the São Paulo State Tuberculosis Control Program and managing the TBweb database.

REFERENCES

- Lönnroth K, Raviglione M. The WHO's new End TB Strategy in the post-2015 era of the Sustainable Development Goals. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2016;110(3):148-50. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trv108>
- World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. Geneva: World Health Organization; 2015.
- Almeida CP, Skupion EC, Silva DR. Health care seeking behavior and patient delay in tuberculosis diagnosis. *Cad Saude Publica*. 2015;31(2):321-30. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00195413>
- Miller AC, Polgreen LA, Cavanaugh JE, Hornick DB, Polgreen PM. Missed Opportunities to Diagnose Tuberculosis Are Common Among Hospitalized Patients and Patients Seen in Emergency Departments. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2(4):ofv171. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofv171>
- Sreeramareddy CT, Panduru KV, Menten J, Van den Ende J. Time delays in diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review of literature. *BMC Infect Dis*. 2009;9:91. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-91>
- Storia DG, Yimer S, Bjune GA. A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *BMC Public Health*. 2008;8:15. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-8-15>
- Sreeramareddy CT, Clin ZZ, Satyanarayana S, Subbaraman R, Pai M. Delays in diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis in India: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(3):255-266. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0585>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
- Ranzani OT, Carvalho CR, Waldman EA, Rodrigues LC. The impact of being homeless on the unsuccessful outcome of treatment of pulmonary TB in Sao Paulo State, Brazil. *BMC Med*. 2016;14:41. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0584-8>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Boletim Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde; 2013.
- Lindoso AA, Waldman EA, Komatsu NK, Figueiredo SM, Taniguchi M, Rodrigues LC. Profile of tuberculosis patients progressing to death, city of São Paulo, Brazil, 2002. *Rev Saude Publica*. 2008;42(5):805-12. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102008000500004>
- Governo do Estado de São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde [homepage on the Internet]. São Paulo: a Secretaria; c2015 [cited 2015 Nov 15]. Center for Disease Control (CCD). CVE - Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Sistemas de Informação. Available from: <http://www.saude.sp.gov.br/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica-prof.-alexandre-vranjac/areas-de-vigilancia/tuberculose/sistemas-de-informacao/>
- Portal de Estatísticas do Estado de São Paulo. Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados [homepage on the internet]. São Paulo: SEADE; [cited 2017 Sep 20]. Available from: <http://www.seade.gov.br/>
- Popolin MP, Tousse MM, Yamamura M, Rodrigues LB, da Cunha Garcia MC, Arroyo LH, et al. Integrated health service delivery networks and tuberculosis avoidable hospitalizations: is there a relation between them in Brazil? *BMC Health Serv Res*. 2016;16:78.
- Coimbra I, Mariza M, Militao-Albuquerque Mde F, Moura LV, Diniz GT, Miranda-Filho Dde B, et al. Associated factors for treatment delay in pulmonary tuberculosis in HIV-infected individuals: a nested case-control study. *BMC Infect Dis*. 2012;12:208. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-208>
- dos Santos MA, Albuquerque MF, Ximenes RA, Lucena-Silva NL, Braga C, Campelo AR, et al. Risk factors for treatment delay in pulmonary tuberculosis in Recife, Brazil. *BMC Public Health*. 2005;5:25. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-5-25>
- Maior Mde L, Guerra RL, Calleaux-Cezar M, Golub JE, Conde MB. Time from symptom onset to the initiation of treatment of pulmonary tuberculosis in a city with a high incidence of the disease. *J Bras Pneumol*. 2012;38(2):202-9.
- Machado AC, Steffen RE, Oxlade O, Menzies D, Kritski A, Trajman A. Factors associated with delayed diagnosis of pulmonary tuberculosis in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2011;37(4):512-20. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132011000400014>
- Bartholomay P, Pelissari DM, de Araujo WN, Yádon ZE, Heldal E. Quality of tuberculosis care at different levels of health care in Brazil in 2013. *Rev Panam Salud Publica*. 2016;39(1):3-11.
- Ferrechi MC, Ribeiro SA. Outcomes of tuberculosis treatment among inpatients and outpatients in the city of Sao Paulo, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2011;37(6):783-90. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132011000600012>
- Deponi GN, Silva DR, Coelho AC, Muller AM, Dalcin Pde T. Delayed diagnosis and associated factors among new pulmonary tuberculosis patients diagnosed at the emergency department of a tertiary care hospital in Porto Alegre, South Brazil: a prospective patient recruitment study. *BMC Infect Dis*. 2013;13:538. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-538>
- World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision. Geneva: World Health Organization; 2013.
- Gales VM. Data on tuberculosis in the state of São Paulo, Brazil [Article in Portuguese]. *Rev Saude Publica*. 2007;41 Suppl 1:121.



- <https://doi.org/10.1590/S0034-89102007000800017>
24. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage on the Internet]. São Paulo: IBGE; c2016 [cited 2016 Nov 15]. Censo Demográfico 2010. [about 3 screens]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novportal/sociais/populacao/9002-censo-demografico-2010.html?&t=o-que-e>
 25. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Básica. Secretaria de Atenção à Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério; [cited 2017 Oct 3]. e-Gestor-Cobertura da Atenção Básica; [about 2 screens]. Available from: <https://egestorab.saude.gov.br/paginas/acessoPublico/relatorios/relHistoricoCoberturaAB.xhtml>
 26. Portal de Estatísticas do Estado de São Paulo. Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados [homepage on the Internet]. São Paulo: SEADE; [cited 2017 Oct 3]. Índice Paulista de Vulnerabilidade Social, versão 2010. [Adobe Acrobat document, 13p.]. Available from: <http://indices-isp.al.sp.gov.br/view/pdf/tps/metodologia.pdf>
 27. de Oliveira MF, Arcencio RA, Ruffino-Netto A, Scatena LM, Palha PF, Villa TC. The front door of the Ribeirão Preto health system for diagnosing tuberculosis [Article in Portuguese]. *Rev Esc Enferm USP*. 2011;45(4):896-904.
 28. Loureiro RB, Villa TC, Ruffino-Netto A, Peras RL, Braga JU, Zandonade E, et al. Access to the diagnosis of tuberculosis in health services in the municipality of Vitória, state of Espírito Santo, Brazil [Article in Portuguese]. *Cien Saude Colet*. 2014;19(4):1233-44. <https://doi.org/10.1590/1413-81232014194.01002013>
 29. Ponce MA, Wysoccki AD, Scatolín BE, Andrade RL, Arakawa T, Ruffino Netto A, et al. Tuberculosis diagnosis and performance assessment of the first health service used by patients in São José do Rio Preto, São Paulo State, Brazil [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2013;29(5):945-54. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2013000500012>
 30. Escombe AR, Huaroto L, Ticona E, Burgos M, Sanchez I, Carrasco L, et al. Tuberculosis transmission risk and infection control in a hospital emergency department in Lima, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(9):1120-6.
 31. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16076. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.76>
 32. Jiménez-Fuentes MA, Augé CM, Gómez MN, Peiró JS, de Souza Galvão ML, Maldonado J, et al. Screening for active tuberculosis in high-risk groups. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(12):1459-65. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0271>
 33. Story A, Aldridge RW, Abubakar I, Slagg HR, Lipman M, Watson JM, et al. Active case finding for pulmonary tuberculosis using mobile digital chest radiography: an observational study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(11):1461-7. <https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0773>
 34. YouTubeBR [homepage on the Internet]. San Bruno (CA): YouTube; [cited 2017 Oct 3]. Ministry of Health - Brazil. Campanha Contra a Tuberculose | Filme Oficial 2015. Available from: https://www.youtube.com/watch?v=LCL1SQ_BD0I
 35. Paula Rd, Lefevre F, Lefevre AM, Galesi VM, Schoeps D. Why do tuberculosis patients look for urgency and emergency unities for diagnosis: a study on social representation. *Rev Bras Epidemiol*. 2014;17(3):600-14. <https://doi.org/10.1590/1809-45032014000300003>
 36. Hwang SW, Tolomiczenko G, Kouyoumdjian FG, Garner RE. Interventions to improve the health of the homeless: a systematic review. *Am J Prev Med*. 2005;29(4):311-9. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2005.06.017>
 37. D'Amore J, Hung C, Chiang W, Goldfrank L. The epidemiology of the homeless population and its impact on an urban emergency department. *Acad Emerg Med*. 2001;8(11):1051-5. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2001.tb01114.x>
 38. Halleis JA, Barros NF. Street Outreach Offices: Visibility, invisibility, and enhanced visibility [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2015;31(7):1497-504. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00143114>
 39. Torrens AW, Rasella D, Boccia D, Maciel EL, Nery JS, Olson ZD, et al. Effectiveness of a conditional cash transfer programme on TB cure rate: a retrospective cohort study in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2016;110(3):199-206. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trw011>
 40. Datta S, Saunders MJ, Tovar MA, Evans CA. Improving tuberculosis diagnosis: Better tests or better healthcare? *PLoS Med*. 2017;14(10):e1002405. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002405>

4.3 Artigo 3: Citação Completa

Ranzani OT. Long-term survival and causes of death of newly diagnosed patients with tuberculosis in a high-burden country: a cohort study. *To be submitted.*

4.3.1 Texto principal

Long-term survival and causes of death of newly diagnosed patients with tuberculosis in a high-burden country: a cohort study

Corresponding author:

Otavio T. Ranzani, MD
LIM/09 - Laboratório de Pneumologia, Disciplina de Pneumologia
Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo
Av. Dr. Arnaldo, 455, 2º andar, sala 2144, CEP 01246903, São Paulo, Brasil
Phone: +55 (11) 3061 7361
Email: otavioranzani@yahoo.com.br

Conflicts of interest: The authors declare that they have no competing interests.

Funding: OTR is a Master's Training Fellowship in Public Health and Tropical Medicine from the Wellcome Trust (grant number 104006/Z/14/Z). All authors carried out the research independently of the funding body. The findings and conclusions in this manuscript reflect the opinions of the authors alone.

Acknowledgments: OTR is a Master's Training Fellowship in Public Health and Tropical Medicine from the Wellcome Trust (grant number 104006/Z/14/Z, <https://wellcome.ac.uk/>).

We are grateful to the dedicated staff of the Division of the Control of Tuberculosis from the Centre of Epidemiology Surveillance-“Prof. Alexandre Vranjac” at the Health Department in São Paulo State, who oversaw the TB Program in São Paulo State and management of the database. We are grateful to the dedicated staff of the Centre of Strategic Information on Health Surveillance, who oversaw the Mortality Information System in São Paulo State, São Paulo State Department of Health.

Abstract

Background: There is a lack of knowledge about the long-term survival of patients who started tuberculosis treatment, particularly from high-burden countries. Additionally, long-term causes of death have rarely been described in this population.

Methods: We conducted this study aiming to describe the 5-year survival of tuberculosis patients newly diagnosed in 2010 from a population-based cohort in São Paulo State, Brazil. We compared the long-term survival with the expected survival from the source population and estimated the association of social vulnerability (imprisonment and homelessness), external factors (alcohol and drug use) and comorbidities (diabetes mellitus and mental disorder) with all-cause and cause-specific mortality. We used the competing risk analysis framework, estimating cause-specific hazard ratios.

Results: Of the 15501 patients (mean age 40 ± 15 years, 70% males), there were 2660 deaths (17.1%) in a median follow-up of 4.96 person-years. Compared with the source population, matched by age, sex and calendar time, the standardized mortality ratio was 5.652 (95% CI, 5.431-5.881), with a peak among those aged 35-45 years. Infection was responsible for 45% of deaths, however other causes increased their relative importance among patients without TB-HIV coinfection and overall after the first year of diagnosis. One every three deaths had tuberculosis cited in the death certificate. Homelessness, alcohol and drug use and diabetes mellitus were strongly associated with death within 5 years after TB diagnosis. Homelessness, alcohol and drug use were independently associated with deaths due to infection, respiratory, cardiovascular and external or ill-defined causes. Diabetes mellitus was not associated with deaths due to infection or tuberculosis, however consistently associated with cardiovascular deaths, particularly ischaemic events.

Conclusion: Patients are at high risk of death following the diagnosis of tuberculosis, and the causal root for developing tuberculosis is likely acting on the cause-specific mortality, such as patients with vulnerability and diabetes mellitus dying due to external or ill-defined causes and cardiovascular diseases, respectively. We provided data to support national programs in the better management of tuberculosis patients during their treatment, and afterwards for planning prevention strategies and clinical follow-up. Indeed, the high rate of fatal respiratory infections and ischaemic events might deserve specific actions, such as vaccine intake and cardiovascular events prevention. Additionally, the vulnerability and marginalization that the majority of these patients are facing request multifaceted interventions from several actors to mitigate their effect on long-term outcomes following tuberculosis diagnosis.

Introduction

Tuberculosis (TB) is an ancient disease still responsible for a considerable number of deaths worldwide, figuring among the leading preventable causes of death that the society could not eliminate (1-3). TB patients are still dying despite extensive knowledge about the disease and where the treatment is freely available. Several risk factors for death have been described, and age, human immunodeficiency virus (HIV) infection and chronic comorbidities are its main determinants, followed by delays in diagnosis and care (4).

The majority of studies described the survival of patients while receiving anti-TB treatment (i.e., deaths while under treatment), or during a short period after ending the index treatment (4-6). Therefore, there are few studies about the long-term TB survival (7-9), and this knowledge is even more scarce in low- and middle-income countries (10-12), where the TB burden is concentrated. The understanding of long-term outcomes provides essential information to patient's prognosis, national programs, and research (13, 14).

When describing the short- and long-term survival of TB, the cause of death plays a significant role in the comprehension of the burden attributed to TB. Indeed, it can guide interventions during TB treatment and public health preventive measures to the post-TB treatment period, mitigating the long-term TB sequelae and associated health events that might be at higher risk after TB (9, 14-16). The detailed description of causes of death in cohorts of TB patients has not received enough attention yet (9), lacking studies from population-based cohorts or cohorts not focused only on TB-HIV coinfection. Additionally, when analysing causes of death, it is fundamental to know the time of these events (i.e., early and late causes of

death), as well as to apply correct methods to estimate cause-specific mortality (e.g., death due to TB or cardiovascular event) (9, 14-16).

We conducted this study aiming to describe the 5-year survival of TB patients in a population-based cohort from the state of São Paulo, Brazil. Our objective was to describe the long-term survival, disentangling the causes of early and late death. Secondary, we estimate the association between patient's characteristics at diagnosis (social vulnerability, external factors and comorbidities) and all-cause and cause-specific mortality. Our rationale was that TB patients are at higher risk of death compared to the source population. Additionally, we expected that the long-term survival is mainly affected by the common pathways of acquiring TB (e.g., diabetes increases the risk of acquiring TB and also might influence the cause of death in this population).

Methods

Study site

We conducted a retrospective cohort study using data from the São Paulo State TB program, Brazil. São Paulo State had around 41 million inhabitants (~22% of Brazilian population), divided into 645 municipalities and 96% of urbanisation in 2010. The Human Development Index (HDI) among municipalities ranges from 0.639 to 0.862, and some areas have important markers of inequality and poverty (17, 18). The national public health system covers TB diagnosis and treatment free of charge. São Paulo State has an average TB incidence of 37.7/100,000 inhabitants, representing the highest absolute number of TB cases in Brazil (17, 19).

We had official written permission from the Data Guardians, the Health Department of São Paulo State and, Ethical Approval from the local Ethics

Committee (Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - protocol 270/14).

Study population

We included newly diagnosed cases of TB, aged ≥ 15 years, notified to the São Paulo State TB program in the calendar year 2010. Newly diagnosed were those who had never been treated for TB or who had taken anti-TB drugs ≤ 1 month (20). We excluded patients with presumptive TB diagnosis, whose diagnosis had changed during the follow-up period (i.e. they were not TB cases) and patients who had multi-drug resistant TB.

Data sources

- TB cohort: we selected our population from the dedicated electronic system “TBweb”(17, 21). This dedicated electronic platform includes all notified cases of bacteriologically or clinically confirmed cases of TB from residents in São Paulo State. TB notification is compulsory in Brazil and only notified cases can start treatment. TBweb receives continuous input regarding patient treatment status from health-care units responsible for patient care until the end of treatment. The platform has several steps for data quality, accuracy and consistency (17, 21). We included patients from 01/01/2010 to 31/12/2010 (dates of notification).

- Survival status and cause of death: we evaluated the long-term survival and causes of death from the Mortality Information System database located at the Health Department of São Paulo State (22), containing causes of death from all residents of São Paulo State (i.e., including deaths occurring inside and outside São Paulo State). All death certificates from this database are carefully revised and checked for

standardisation and appropriate definitions, following the World Health Organization (WHO) recommendations and using the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) codes (23).

To ascertain survival status and cause of death, we conducted a probabilistic record linkage between the TB cases notified in 2010 (n=15,501) and the mortality database (restricted to those aged ≥ 15 years and from 01/01/2010 to 31/08/2015, n=1,048,256). The probabilistic record linkage was conducted following the standard recommended steps (24). Briefly, we performed the pre-merge data cleaning and standardisation, using the software RecLink-III (Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil), which is adapted for Brazilian names (25). We used the Soundex codes for the patient first and last names and sex as blocking variables. Additionally, we used patient's name and date of birth, and patient's mother name for matching and, patient address as an auxiliary variable. The probabilistic record linkage was conducted using the software Link Plus (Centers for Disease Control and Prevention, USA). Following the probabilistic linkage, we manually revised all record pairs with a non-zero weight to identify true-pairs. We conducted all the steps blinded from the known survival status registered in the TBweb database, covering the treatment period. The linkage procedure had a sensitivity and specificity of 96% and 99% compared to the known deaths registered in TBWeb during the treatment period.

Causes of death definitions

We used the WHO/ICD-10 hierarchy and standard grouping causes of death in chapters and blocks (23). Our primary analysis used the causes of death distributed among the 22 chapters as defined by the WHO, selecting six causes of death as of

competing events of interest (infection, respiratory, neoplasia, cardiovascular, external causes and ill-defined). We conducted two sensitivity analysis: 1) re-grouping the causes of death into new five groups, trying to be more specific and informative for TB patients (TB, infections not related to TB, respiratory causes without infections, ischaemic heart or cerebrovascular diseases, and external causes or ill-defined); 2) re-grouping causes of death into two groups to capture the burden of TB (TB as the underlying cause of death and any mention to TB codes in other lines in the death certificate than the underlying cause of death). The previous divisions were defined a priori during the design of this study. Further information and exact codes used are in the supplementary appendix (eTable 1).

Exposures of interest

We selected six exposures of interest to evaluate our hypothesis, representing social vulnerability (inmates, homelessness), external factors (alcohol use, drug use) and comorbidities (diabetes mellitus and mental disorder). We also combined homelessness, alcohol and drug use into a single variable for sensitivity analysis, based on our previous work showing these exposures are frequently associated (17).

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation or median (p25-p75). Categorical variables were expressed as absolute numbers and proportions.

We described the observed all-cause 5-years survival for the whole cohort and compared it with the expected survival of the underlying population, matched by age, sex and calendar year, using population mortality rate tables (26). We used the

same underlying matched population to derive standardized mortality ratios (SMR). We derived the cumulative hazard function using the Nelson-Aalen estimator.

We evaluate the association between our exposures and all-cause survival using Cox proportional hazards models. We defined a priori to evaluate the all-cause survival over 5 years of follow-up, and additionally the all-cause survival over the first year of diagnosis and a new starting point (i.e., landmark analysis)(27) comprising those patients still alive after the first year of diagnosis. For the modelling, first we fit a basic model adjusting by age and sex and entering each exposure separately. Second, we fit a fully adjusted model, entering the six exposures concurrently and adjusting for potential confounders defined a priori (age, sex, level of education, self-reported skin colour, immunosuppression from aetiologies other than HIV infection, TB anatomical classification and microbiological status)(17, 28). HIV status and place of diagnosis were adjusted for by stratification in the fully adjusted model, allowing for different baseline hazard rates between strata. We tested the proportional hazard assumption assessing interactions with survival time and examining Schoenfeld residual plots. Diabetes mellitus had clear non-proportional hazards and our fully adjusted model accommodate it by allowing time-dependent effects with an interaction term with survival time. In a post-hoc sensitivity analysis, we modelled the all-cause 5-year survival using flexible parametric survival modelling (29). We used the command *stpm2* in Stata, modelling the non-linear effects with restricted cubic splines (30).

We analysed the potential causes of death using the competing risk analysis framework. Indeed, a death due to a cardiovascular cause precludes the occurrence of other causes of death. We illustrated the occurrence of different causes of death

overtime deriving the cumulative incidence function curves. We evaluate the association between our exposures and the cause-specific mortality deriving cause-specific hazard ratios (cs-HR), because our research question was focused on aetiology (31). We fit the same fully adjusted model for all-cause survival, considering each cause of death as competing events. The proportional hazards assumption was met for all variables for cause-specific hazards.

We had very few missing values for confounding variables, but for self-reported skin colour and education level. We conducted multiple imputation by fully conditional specification, thus allowing for the non-linear model of analysis (e.g. Cox proportional hazard model) (32). We followed the standard steps for multiple imputation (33), generating 10 datasets. The imputation model was stratified by HIV status.

All analyses were performed with the Stata statistical software package, version 13.1 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

Results

Population description

The description of the 15,501 TB patients is shown in Table 1. The mean age was 40 ± 15 years, 70% males, with the majority of diagnosis done in primary care facilities, and composed of pulmonary forms of TB. The prevalence of TB-HIV coinfection was 12%, while 16% had unknown HIV status. There was microbiological confirmation in approximately 80% of patients (85% for pulmonary forms). The unsuccessful treatment outcomes were mainly due to loss to follow-up (10%) and death (8%).

All-cause survival and causes of death

Over the period of 5 years from TB diagnosis, there were 2660 deaths (17.1%). Among those who started treatment (n=15342, 2501 deaths), the total follow-up time was 68,787.15 person-years (median 4.96 [4.68-5.28] person-years), with a mortality rate of 36.359 (95% CI, 34.961-37.812) per 1.000 person-years (Figure 1-A). Compared with the Brazilian population, matched by age, sex and calendar year, the SMR over the 5 years of follow-up was 5.652 (95% CI, 5.431-5.881). The SMR achieved maximum value for those aged 35-45 years (SMR 10.797 [95% CI, 9.915-11.736]) and during the first year of follow-up (SMR 14.282 [95% CI, 13.525-15.071]) (eTable 2). The proportion of deaths by each baseline characteristic is shown on eTable 3, with a remarkable increase in those older (>65 years, 48.2%), low level of education (illiterate, 28%) and immunosuppressed (HIV positive, 38.9%).

Table 1. General characteristics at baseline of tuberculosis patients newly diagnosed in 2010 in São Paulo State, Brazil

Variable	Values	Whole cohort (n = 15501)
Age, years ^a	15-25	2930 (18.9%)
	25.1-35	4055 (26.2%)
	35.1-45	3247 (21.0%)
	45.1-55	2605 (16.8%)
	55.1-65	1527 (9.9%)
	>65.1	1118 (7.2%)
Sex	Female	4683 (30.2%)
	Male	10818 (69.8%)
Self-reported skin colour ^b	White	7129 (55.5%)
	Brown/Mixed	3989 (31.1%)
	Black	1488 (11.6%)
	Asian/Indigenous	237 (1.9%)
Level of education, number of years of schooling ^c	Illiterate	521 (4.2%)
	1-3 years	1465 (11.9%)
	4-7 years	4620 (37.6%)
	8-11 years	4518 (36.7%)
	12-14 years	798 (6.5%)
	≥15 years	379 (3.1%)
Inmate	Yes	1609 (10.4%)
Homelessness	Yes	391 (2.5%)
Alcohol use	Yes	2053 (13.2%)
Drug users	Yes	1019 (6.6%)
Diabetes mellitus	Yes	880 (5.7%)
Mental disorder	Yes	336 (2.2%)
HIV status	Negative	11155 (72.0%)
	Positive	1874 (12.1%)
	Unknown	2472 (15.9%)
Immunosuppression from aetiologies other than HIV infection	Yes	113 (0.7%)
Anatomical classification	PTB	12458 (80.4%)
	PTB + EPTB	409 (2.6%)
	EPTB	2280 (14.7%)
	Miliary/Disseminated	354 (2.3%)
Microbiological status ^d	Positive	10956 (78.5%)
Place of diagnosis ^e	Primary care/Outpatient	9349 (61.3%)
	Emergency/Urgency facility	3300 (21.6%)
	Hospitalized	2465 (16.1%)
	Upon necropsy	159 (1.0%)
Treatment outcome	Treatment success	12227 (78.9%)
	Treatment failure	254 (1.6%)
	Death	1247 (8.0%)
	Loss to follow-up	1537 (9.9%)
	Not evaluated	236 (1.5%)

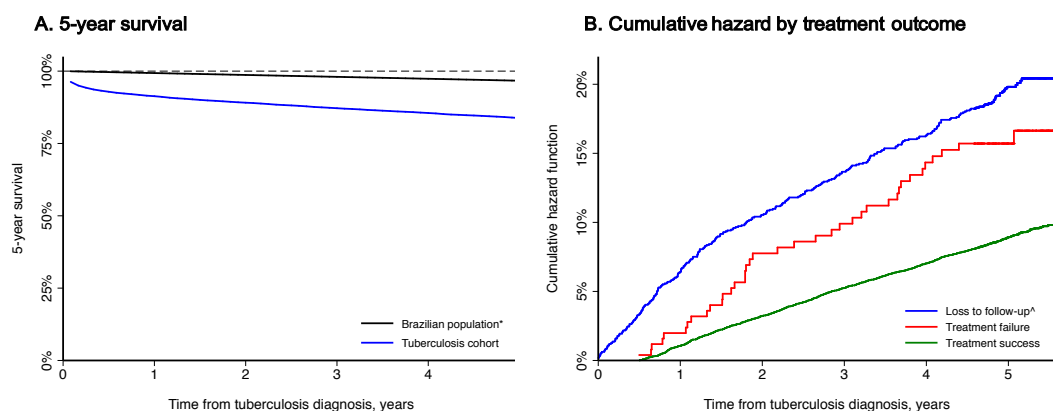
^a Missing data: n = 19 (0.1%); ^b Missing data: n = 2658 (17.2%); ^c Missing data: n = 3200 (20.6%);

^d Missing data: n = 1535 (9.9%); ^e Missing data: n = 228 (1.5%).

PTB: pulmonary tuberculosis; EPTB: extrapulmonary tuberculosis

We observed that 18.1% (320/1773) of patients who lost to follow-up or had “not evaluated” outcomes during the index treatment died. A considerable proportion of these patients started dying soon after losing follow-up, reflected by the steep increase in the cumulative hazard (Figure 1-B), with a median of 14 months [5-33]. Patients with previous treatment success died 8.6% (1055/12227), on average two years after successful treatment (median 24 months [11-39]).

Figure 1. Long-term survival of tuberculosis patients newly diagnosed in 2010 in São Paulo State, Brazil (n = 15501)



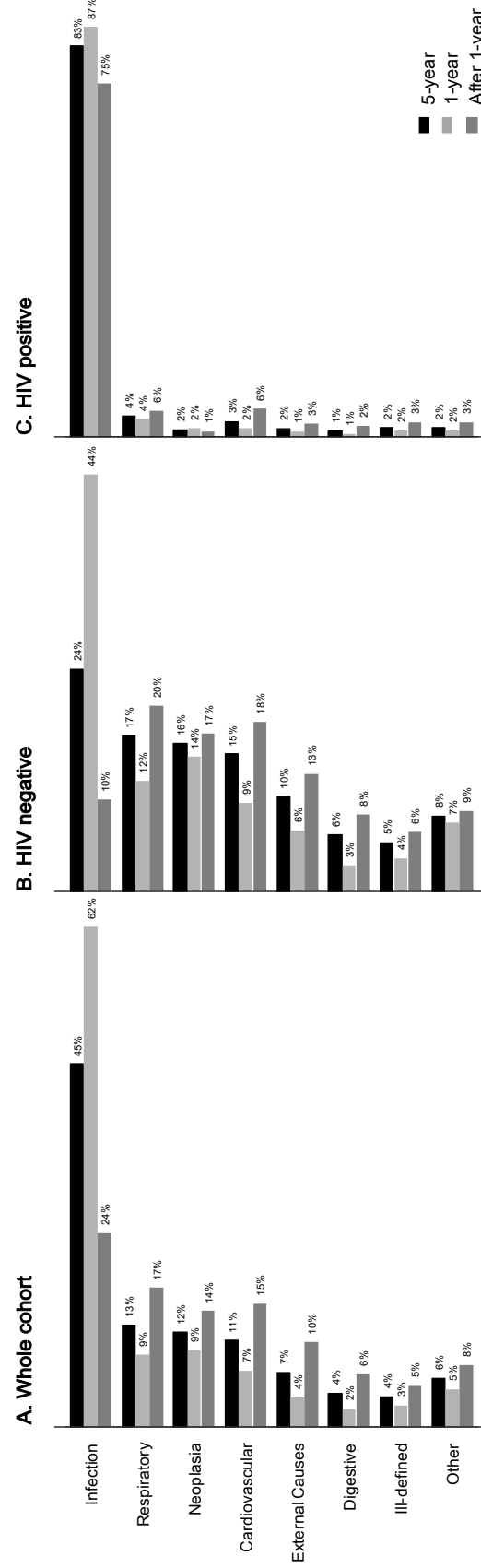
* The source population was matched by age, sex and calendar year. ^ For simplicity and illustration, it also included patients with outcome “Not evaluated”.

The most frequent cause of death was due to infection (45%), mainly driven by the deaths occurring within the first year after diagnosis and in those patients with TB-HIV coinfection (Figure 2). However, in those patients without TB-HIV coinfection, only 24% of deaths were due to infection during the 5 years, followed by respiratory, neoplasia, cardiovascular and external causes almost equally distributed. After the first year, those causes exceeded infection in this sub-group of patients. When stratifying by age groups, infection (55%) and external causes (18%) were responsible for the majority of deaths in those below 30 years. In this subgroup,

infection caused 70% of deaths occurring within the first year and external causes 25% of deaths occurring after the first year (eFigure 1). The description of the top 10 causes of death in our cohort are shown in Table 2, as well as the top 10 causes in São Paulo State in the same period. The top 10 causes of death stratified by each exposure of interest is shown in eTable 4.

The crude and age-sex adjusted associations between the exposures of interest and all-cause survival are in eTable 5, and the fully adjusted models are in Table 3. Homelessness, alcohol and drug use or their combination were consistently associated with reduced survival for the different periods analysed. In contrast, we did not observe an association between being an inmate or having mental disorder and survival. Diabetes mellitus had a time-dependent effect on survival, with an increasing adjusted-HR over the period. When we analysed the all-cause survival using a flexible parametric survival model (eTable 6), which resulted in similar adjusted-HRs for the other exposures, the adjusted-HR over time for diabetes mellitus showed a substantial increase over the first year after diagnosis, then a smoothed increased afterwards (eFigure 2), matching with the landmark Cox proportional models results.

Figure 2. Causes of death of newly diagnosed tuberculosis patients stratified by TB-HIV coinfection status and time of follow-up



Classification based on the chapters defined by the standardized coding from the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10). HIV – human immunodeficiency virus infection.

Table 2. Top 10 causes of death during 5-year follow-up of tuberculosis patients newly diagnosed in 2010 in São Paulo State, Brazil

5-year		1-year		After 1-year		São Paulo State (2010-2015)	
Rank	Cause	Rank	Cause	Rank	Cause	Rank	Cause
1	HIV disease	1	Tuberculosis	1	HIV disease	1	Ischaemic heart disease
	575 (22.1%)		460 (32.1%)		189 (16.1%)		10.7%
2	Tuberculosis	2	HIV disease	2	Influenza and Pneumonia	2	Cerebrovascular diseases
	520 (20.0%)		386 (26.9%)		104 (8.9%)		8.0%
3	Influenza and Pneumonia	3	Influenza and Pneumonia	3	Ischaemic heart disease	3	Influenza and Pneumonia
	168 (6.5%)		64 (4.5%)		71 (6.1%)		7.2%
4	Chronic lower respiratory diseases	4	Lung cancer	4	Chronic lower respiratory diseases	4	Gastrointestinal cancer
	98 (3.8%)		51 (3.6%)		67 (5.7%)		6.4%
5	Lung cancer	5	Chronic lower respiratory diseases	5	Tuberculosis	5	Other forms of heart disease
	98 (3.8%)		31 (2.2%)		60 (5.1%)		5.4%
6	Ischaemic heart disease	6	Ill-defined	6	Liver diseases	6	Ill-defined
	97 (3.7%)		30 (2.1%)		53 (4.5%)		4.5%
7	Ill-defined	7	Ischaemic heart disease	7	Ill-defined	7	Chronic lower respiratory diseases
	81 (3.1%)		26 (1.8%)		51 (4.4%)		4.0%
8	Liver diseases	8	Cerebrovascular diseases	8	Gastrointestinal cancer	8	Diabetes mellitus
	67 (2.6%)		25 (1.7%)		47 (4.0%)		3.4%
9	Gastrointestinal cancer	9	Other forms of heart disease	9	Lung cancer	9	Hypertensive diseases
	67 (2.6%)		21 (1.5%)		47 (4.0%)		2.9%
10	Cerebrovascular diseases	10	Gastrointestinal cancer	10	Assault	10	Lung cancer
	58 (2.2%)		20 (1.4%)		41 (3.5%)		2.9%

The first 10 causes in the 5-year, 1-year, after 1-year and São Paulo State correspond to 70%, 78%, 62% and 55% of deaths, respectively.

Classification based on the blocks defined by the standardized coding from the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10). HIV – human immunodeficiency virus infection.

Table 3. The effect of social vulnerability, external factors and comorbidities on 5-year survival of tuberculosis patients newly diagnosed in 2010 in São Paulo State, Brazil

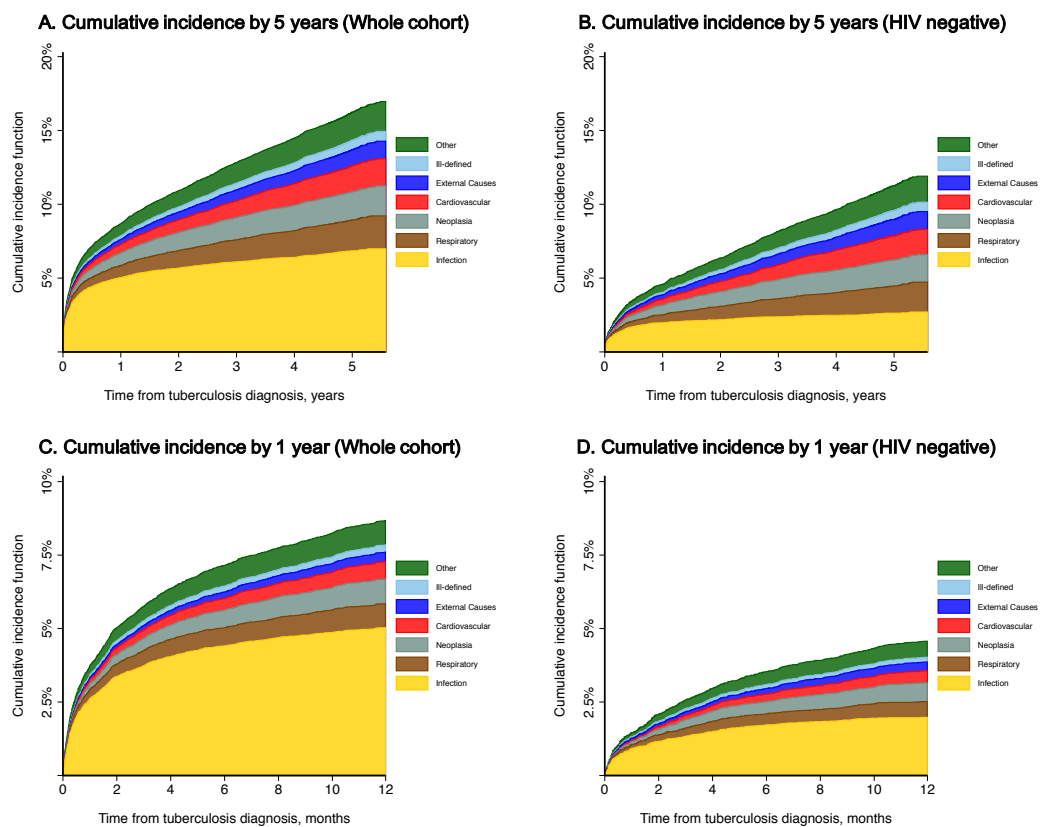
Exposures of interest	5-year survival (Whole cohort, n = 15342)			1-year survival (Whole cohort, n = 15342)			Among those alive 1-year (n = 14011)			
	Values	Patients (n)	Deaths (n)	Adj. HR (95% CI), p-value ^a	Patients (n)	Deaths (n)	Adj. HR (95% CI), p-value ^a	Patients (n)	Deaths (n)	Adj. HR (95% CI), p-value ^a
Social vulnerability										
Inmate	No	13736	2376 (17.3%)	Reference	13736	1274 (9.3%)	Reference	12462	1102 (8.8%)	Reference
	Yes	1606	125 (7.8%)	0.88 (0.73-1.07), p=0.189	1606	57 (3.6%)	0.88 (0.67-1.17), p=0.388	1549	68 (4.4%)	0.86 (0.66-1.12), p=0.261
Homelessness	No	14966	2382 (15.9%)	Reference	14966	1263 (8.4%)	Reference	13703	1119 (8.2%)	Reference
	Yes	376	119 (31.7%)	1.51 (1.25-1.83), p<0.001	376	68 (18.1%)	1.54 (1.19-1.98), p=0.001	308	51 (16.6%)	1.48 (1.11-1.97), p=0.008
External factors										
Alcohol use	No	13311	1988 (14.9%)	Reference	13311	1070 (8.0%)	Reference	12241	918 (7.5%)	Reference
	Yes	2031	513 (25.3%)	1.36 (1.22-1.51), p<0.001	2031	261 (12.9%)	1.30 (1.12-1.52), p=0.001	1770	252 (14.2%)	1.42 (1.22-1.66), p<0.001
Drug use	No	14324	2318 (16.2%)	Reference	14324	1236 (8.6%)	Reference	13088	1082 (8.3%)	Reference
	Yes	1018	183 (18.0%)	1.20 (1.02-1.41), p=0.030	1018	95 (9.3%)	1.13 (0.90-1.41), p=0.302	923	88 (9.5%)	1.31 (1.03-1.65), p=0.026
Comorbidities										
Diabetes mellitus	No	14472	2279 (15.8%)	Reference	14472	1233 (8.5%)	Reference	13239	1046 (7.9%)	Reference
	Yes	870	222 (25.5%)	0.83 (0.67-1.02), p=0.067	870	98 (11.3%)	0.83 (0.67-1.03), p=0.084	772	124 (16.1%)	1.28 (1.06-1.56), p=0.011
Mental disorder	No	15011	2421 (16.1%)	Reference	15011	1283 (8.6%)	Reference	13728	1138 (8.3%)	Reference
	Yes	331	80 (24.2%)	1.09 (0.87-1.38), p=0.439	331	48 (14.5%)	1.25 (0.93-1.68), p=0.147	283	32 (11.3%)	0.92 (0.64-1.32), p=0.649
Combined										
Alcohol or drug use or homelessness	No	12682	1976 (15.6%)	Reference	12682	1122 (8.9%)	Reference	11560	854 (7.4%)	Reference
	Yes	2819	684 (24.3%)	1.45 (1.32-1.60), p<0.001	2819	368 (13.1%)	1.37 (1.20-1.57), p<0.001	2451	316 (12.9%)	1.55 (1.35-1.78), p<0.001
	1	2231	532 (23.8%)	1.38 (1.25-1.54)	2231	285 (12.8%)	1.31 (1.13-1.51)	1946	247 (12.7%)	1.47 (1.27-1.71)
	2	532	135 (25.4%)	1.73 (1.44-2.08)	532	72 (13.5%)	1.57 (1.22-2.02)	460	63 (13.7%)	1.97 (1.51-2.57)
	3	56	17 (30.4%)	2.11 (1.30-3.42)	56	11 (19.6%)	2.36 (1.29-4.30)	45	6 (13.3%)	1.75 (0.77-3.93)

^a Fully adjusted models in 10 multiple imputed datasets, ^b Time-varying effect of diabetes mellitus interacting with survival time.

Cause-specific mortality

The cumulative incidence taking account specific causes of death as competing events is shown in Figure 3. Following TB diagnosis, the hazard rate of deaths due to infection waned, starting to become more apparent the other causes. This effect is more apparent in those without TB-HIV coinfection.

Figure 3. Cumulative incidence function for 5 and 1-year cause-specific mortality stratified by TB-HIV coinfection status.

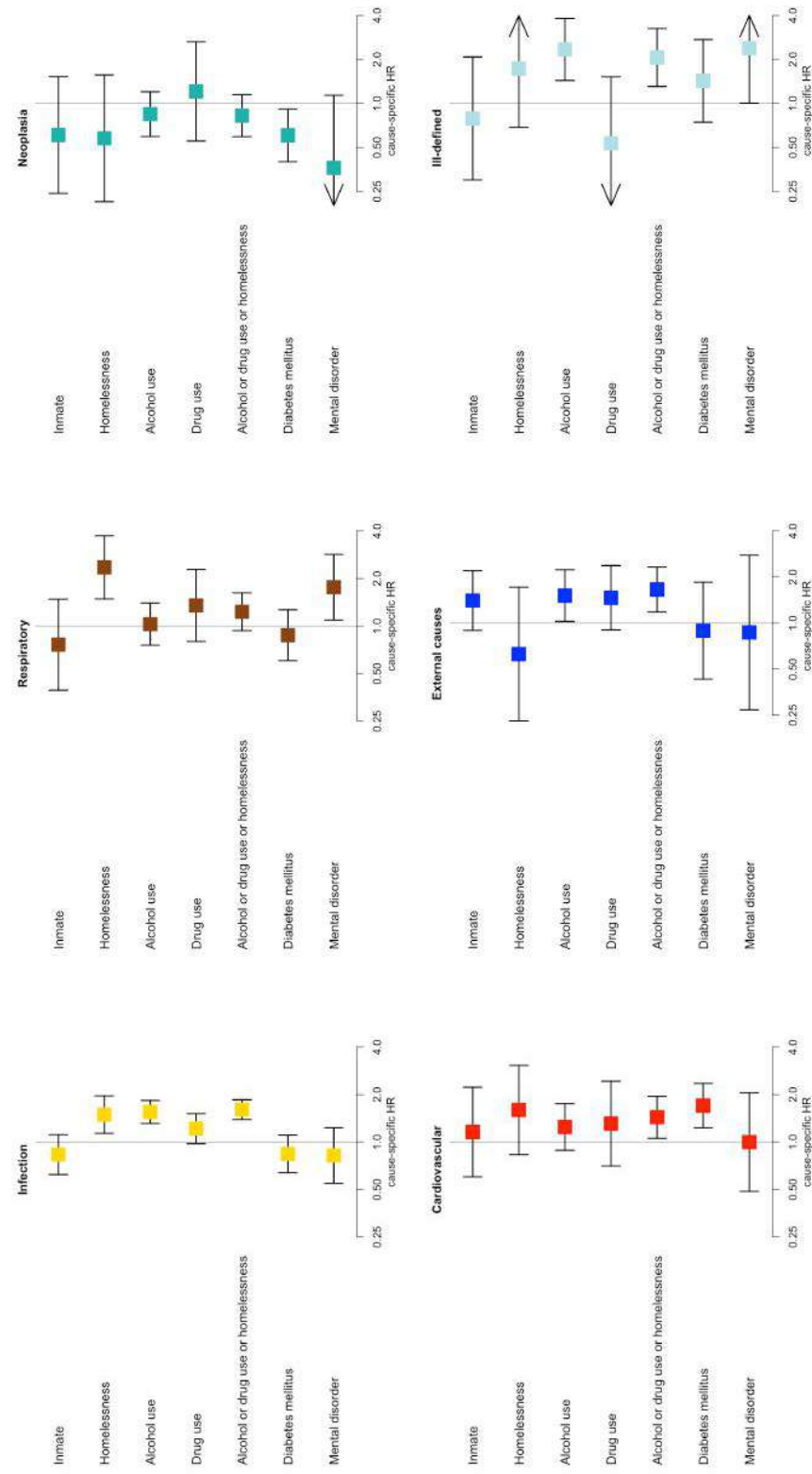


Classification based on the chapters defined by the standardized coding from the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10). HIV – human immunodeficiency virus infection.

The cause-specific fully adjusted-HRs for our exposures of interest are shown in Figure 4 and eTable 7. Homelessness, alcohol and drug use or their combination were associated with deaths due to infection, external and ill-defined causes. Additionally, homelessness and mental disorder were associated with respiratory causes. The majority of exposures had a positive association with cardiovascular deaths, even though with uncertainty. We observed consistent and robust evidence for this association for the combination of vulnerabilities and diabetes mellitus. Inmates were positively associated with external causes, although with uncertainty in the estimation. The same pattern was observed among those known to not have TB-HIV coinfection or other immunosuppression (eFigure 3, eTable 8).

In our sensitivity analysis re-categorizing the causes of death, the cumulative incidence curves are shown in eFigure 4. In this new division of causes of death, the combination of external and ill-defined causes had an important cumulative incidence (eFigure 4). We observed the similar pattern for the association between the exposures and cause-specific mortality as in the main analysis. However, the associations were stronger between homelessness, alcohol and drug use or their combination and causes of death due to TB or infections (eTable 9, eTable 10, eFigure 5, eFigure 6). We also observed that TB per se, other infections (i.e., mainly lower respiratory tract infections) and ischaemic heart or cerebrovascular diseases were driving the associations observed in the main analysis.

Figure 4. Fully adjusted cause-specific hazard ratios for 5-year cause-specific mortality in newly diagnosed tuberculosis patients

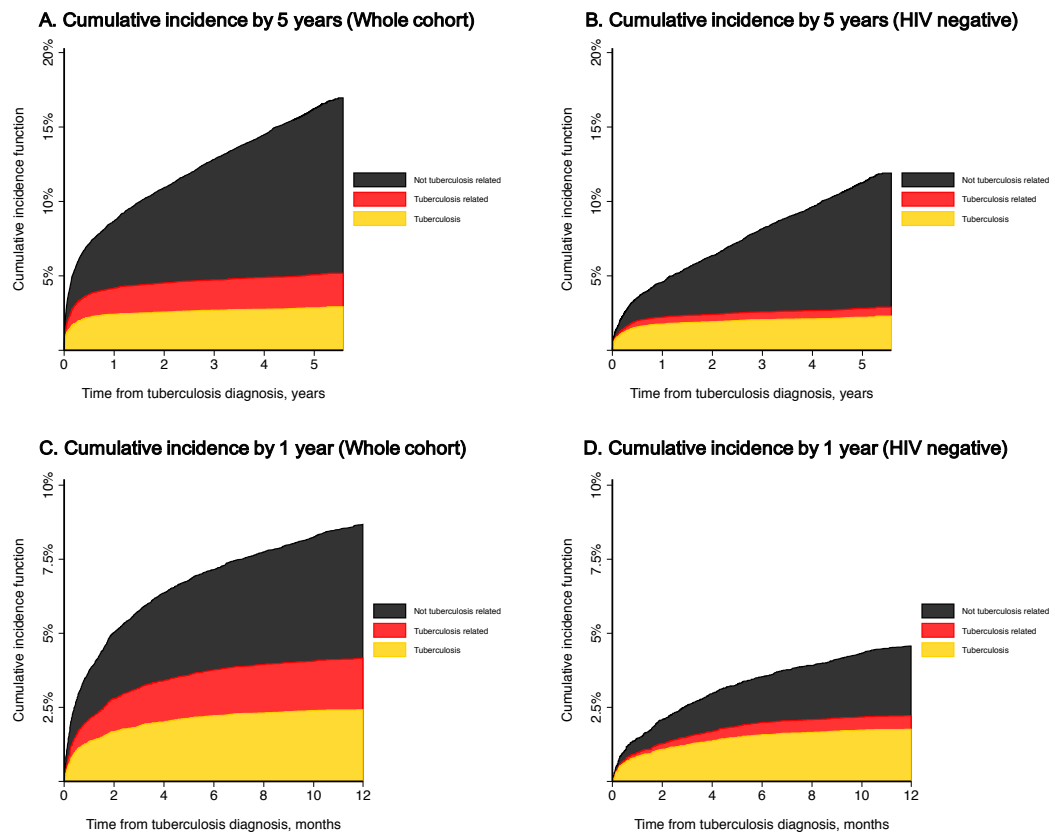


Adjusted cause-specific hazard ratios are shown as boxes and 95% confidence intervals as horizontal lines. The arrow represents the direction of the confidence interval value, truncated at the horizontal axes limit. Classification based on the chapters defined by the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10). HR – hazard ratio.

TB cause-specific mortality

There were 33.7% (897/2660) of deaths with mention to TB in the death certificates: 531 (20.0%) having TB as the underlying cause of death and 366 (13.7%) mentioning TB in other lines of the death certificate. When analysing deaths during the first year, the mention to TB was 50.7%. The cumulative incidence curves for deaths attributed to TB as the underlying cause of death or associated with it are shown in Figure 5. The additional burden of TB, when considered TB as associated cause of deaths, is considerable, predominantly in the whole cohort (2.9% for TB as the underlying cause of death and 5.2% when considering the TB associated deaths, approximately 80% increase). Among those patients know to be HIV negative, the additional deaths associated with TB was also considerable (2.3% for TB as the underlying cause of death and 2.9% when considering the TB associated deaths, approximately 30% increase). The combined vulnerabilities were strongly associated with death with mention to TB (eTable 11, eFigure 8), mainly driven by alcohol use and homelessness.

Figure 5. Cumulative incidence function for 5 and 1-year TB related cause-specific mortality stratified by TB-HIV coinfection status.



Tuberculosis refers to tuberculosis codes as the underlying cause of death. Tuberculosis related refers to tuberculosis codes in any other line in the death certificate.

Discussion

We observed that 17% of patients with TB died within 5 years after the diagnosis in a population-based study in São Paulo State, Brazil. Our cohort died 5 times more than the source population, reaching its peak during the first year of diagnosis and among those aged 35-45 years. Infection was responsible for 45% of deaths, and one-third of deaths had TB cited in the death certificate. The markers of vulnerability and diabetes mellitus were strongly associated with death within 5 years after TB diagnosis. Finally, the causal root for acquiring TB is likely acting on the cause-specific mortality, such as patients with vulnerability and diabetes mellitus

dying due to external or ill-defined causes and cardiovascular diseases, respectively.

In 2016, there were approximately 1.7 million TB deaths as estimated by the WHO (3). TB is a treatable disease, therefore, TB deaths and TB associated sequelae are expected to be avoidable (15). The accurate estimation of the TB attributable burden is fundamental to support public health programs and global policy decisions (34, 35). One of the main strengths of this study is to examine the long-term survival of a cohort of TB patients in a high-burden country, investigating cause-specific mortality. The majority of previous studies focused on short-term survival, and those who looked at long-term survival did not evaluate cause-specific mortality (36). The knowledge about cause-specific mortality allows the planning of specific preventive measures. Indeed, the better understanding of cancer epidemiology and potential impact on mitigating the burden attributable to cancer is, in part, due to knowledge derived from cause-specific measures (37, 38). For instance, when became apparent that breast cancer survivors were dying for other causes than cancer, such as cardiovascular diseases.

We observed that TB patients died on average 5 times more than the source population in a long-term follow-up, similar as previously reported in Denmark (39), Israel (9) and India (11). Remarkably, all these three studies and others investigating short-term mortality (40), found that the higher mortality due to TB compared with the source population was eminent among those aged 20-40 years, as we observed. This information shows how TB is affecting a working age population, raising the need to evaluate whether the catastrophic costs associated with TB treatment remains even after treatment success (41), both for the society and relatives perspective.

The main reason for several countries not achieving the WHO treatment

outcome goal (>85% of treatment success) is the loss to follow-up (3), which also applies to Brazil and São Paulo State (17, 42). We observed that patients initially ascertained loss to follow-up in the treatment database actually started to die soon after declared loss to follow-up. This result reinforces that national programs should focus on high-risk groups to decrease the risk of loss to follow-up, even because the reasons that caused the loss to follow-up are closely related to risk to death, as we observed in this study (4, 17, 43). Additionally, this result also highlights the importance of record linkage between databases, providing a better picture of national programs performance and TB burden (35).

We observed that one every three patients from our cohort had a TB associated code in the death certificate, reaching 50% during the first year. This proportion is high and exposes that all measures for correct TB control must be in place and optimized, such as access to the healthcare system, early diagnosis and treatment. Moreover, these TB related deaths are likely to be underestimated, as previously reported, because of TB codes not being entered in the death certificate (44). Nevertheless, we observed that other causes of death rather than TB related, particularly in HIV negative patients, increased their relative importance following TB diagnosis.

Vulnerable patients are likely to die for every cause-specific mortality we investigated, except neoplasia. The association was stronger for infections (TB and acute lower respiratory tract infections), respiratory (mainly chronic respiratory diseases) and external or ill-defined causes, but also for cardiovascular events. The primary drivers were homelessness and alcohol use, with a linear increase between combined vulnerabilities for all-cause mortality and TB related. These findings

highlight the need for special programs to target TB patients with these exposures, requiring multifaceted interventions. It is noteworthy that lower acute respiratory infections figured between the first causes of death for vulnerable patients, as were strong their associations with cause-specific mortality even after full adjustment, showing that this population might benefit for already well-known and simple interventions, such as vaccines for influenza and pneumococcus. We also speculate that TB lung sequelae are more frequent in the vulnerable population, increasing their risk for respiratory infections (15). Indeed, a cohort of post successful TB treatment patients in Brazil found a high prevalence of respiratory symptoms (45%), which were independently associated with alcohol use (45).

Chronic comorbidities had an intricate association with cause-specific mortality. Mental disorder was not associated with all-cause mortality. However, when evaluating specific causes, we observed that these patients were at high risk of dying due to respiratory and ill-defined causes. Diabetes mellitus, which has been receiving particular attention on the TB agenda because of its circularity with TB, had a non-linear risk for all-cause mortality, starting from a protective point-estimate effect to a smoothed increase in risk over time. This pattern disappeared for cause-specific mortality analysis when diabetes mellitus was strongly and consistently associated with cardiovascular deaths. Previous studies reported that patients with diabetes mellitus had worse treatment outcomes, mainly delayed sputum conversion, but also increased the risk of death during TB treatment (46). In our cohort, patients with diabetes mellitus had a higher crude observed mortality than patients without the disease (46), and TB was ranked as their first cause of death (47). Nevertheless, diabetes mellitus was not associated with an early increase in the overall risk of death

following TB diagnosis after full adjustment. We believe that these patients are strictly followed-up by the public health system in São Paulo State, potentially leading to early diagnosis and also decreasing their risk of loss to follow-up and risk of death (48, 49). Additionally, we have no data about the glycaemic control and severity of the disease, which certainly affects this association (50). Our results are in accordance with a population-based study in Mexico, which observed several worse intermediate outcomes during treatment, but not increased the risk of mortality for patients with diabetes mellitus, except for other causes than TB after treatment completion (51, 52).

Imprisonment is a particular vulnerable condition, surrounded by other vulnerable factors, in which the individual freedom is restricted. Prisons are significant stressors in the TB epidemic, and special actions should be taken to tackle the TB burden (53, 54). We observed that imprisonment per se, at TB diagnosis, was not associated with worse survival. We hypothesized that other comorbidities and vulnerable factors present in inmates (e.g., TB-HIV coinfection) had more effect on survival than the imprisonment per se (55). Moreover, the São Paulo State TB Program had made substantial collaborative efforts to improve the delivered care and treatment outcomes for TB cases occurring in prisons during the last years (56). When analysing cause-specific associations, inmates had a positive point-estimate association with cardiovascular and external causes, but with wide interval confidence intervals.

This study has some limitations that must be acknowledged. First, we based all our ascertainment of causes of death on information from death certificates. The mortality system in Brazil and particular in São Paul State has high coverage and

quality, inclusive on dealing with “garbage code” and revising every death certificate to be aligned with WHO standardization. However, we might have missed TB associated causes of death (34, 35, 44), underestimating the TB burden. Second, to ascertain a single cause of death is somehow arbitrary. We tried to overcome this using a well-known, standardised system to inform global health for the primary analysis, but also conducting sensitivity analysis. Third, we had no access to two potential confounders that might contribute to the understanding of specific causes of death: smoking and nutritional status. Indeed, smoking status and obesity could act as a positive confounding factor between some vulnerabilities and causes of death, particularly on some types of cancer. This association might also explain the finding of diabetes mellitus being associated with lower risk of deaths due to cancer in one of our analysis. Further research of the association with obesity, diabetes and specific cancers are required (57). Fourth, we did not fully explore multiple causes of death, which might provide a different view when trying to estimate the TB burden (58). Finally, we evaluated only new cases of TB, not taking account relapses. We believe that from a public health perspective, previous TB treatment, rather than newly diagnosed cases, requires special attention for preventive and treatment measures, with differential causal roots on causes of death.

Our study provides an extensive view of long-term survival and cause-specific deaths of TB, using population-based data from a high-burden country. To the best of our knowledge, we believe this study is the first one to apply competing risk analysis to study cause-specific mortality in TB, providing insightful results that deserve reflexion. We could strengthen our rationale that some exposures are the common cause of both developing TB and its associated cause-specific mortality,

requiring specific actions. Two initial exclusively health-related targets are to reinforce vaccination intake, to reduce the burden of respiratory infections, and carefully revise cardiovascular events prevention following TB diagnosis. There has been a clear causal association between acute lung infections triggering ischaemic cardiovascular diseases (59, 60), a fact that deserves further investigation for TB based on our results. Additionally, we should concentrate efforts to tackle the several faces of vulnerability (1, 3, 17), from policymakers to society stakeholders, community members and health professionals.

References

1. Lonnroth K, Raviglione M. The WHO's new End TB Strategy in the post-2015 era of the Sustainable Development Goals. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2016;110(3):148-50.
2. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16076.
3. World Health Organization-WHO. Global tuberculosis report 2017. Geneva 2017. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259366/9789241565516-eng.pdf>.
4. Waitt CJ, Squire SB. A systematic review of risk factors for death in adults during and after tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(7):871-85.
5. Tolosie K, Sharma MK. Application of cox proportional hazards model in case of tuberculosis patients in selected addis ababa health centres, ethiopia. *Tuberc Res Treat.* 2014;2014:536976.
6. Rodrigo T, Casals M, Caminero JA, Garcia-Garcia JM, Jimenez-Fuentes MA, Medina JF, et al. Factors Associated with Fatality during the Intensive Phase of Anti-Tuberculosis Treatment. *PLoS One.* 2016;11(8):e0159925.
7. Millet JP, Orcau A, Rius C, Casals M, de Olalla PG, Moreno A, et al. Predictors of death among patients who completed tuberculosis treatment: a population-based cohort study. *PLoS One.* 2011;6(9):e25315.
8. Horne DJ, Hubbard R, Narita M, Exarchos A, Park DR, Goss CH. Factors associated with mortality in patients with tuberculosis. *BMC Infect Dis.* 2010;10:258.
9. Shuldiner J, Leventhal A, Chemtob D, Mor Z. Mortality after anti-tuberculosis treatment completion: results of long-term follow-up. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20(1):43-8.

10. Albuquerque MdFPMd, Batista JdAL, Ximenes RAdA, Carvalho MS, Diniz GTN, Rodrigues LC. Risk factors associated with death in patients who initiate treatment for tuberculosis after two different follow-up periods. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2009;12:513-22.
11. Kolappan C, Subramani R, Karunakaran K, Narayanan PR. Mortality of tuberculosis patients in Chennai, India. *Bull World Health Organ*. 2006;84(7):555-60.
12. Velasquez GE, Cegielski JP, Murray MB, Yagui MJ, Asencios LL, Bayona JN, et al. Impact of HIV on mortality among patients treated for tuberculosis in Lima, Peru: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2016;16:45.
13. Miller TL, Wilson FA, Pang JW, Beavers S, Hoger S, Sharnprapai S, et al. Mortality hazard and survival after tuberculosis treatment. *Am J Public Health*. 2015;105(5):930-7.
14. van den Hof S, Borgdorff MW. Elevated mortality after successful tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(1):2.
15. Ravimohan S, Kornfeld H, Weissman D, Bisson GP. Tuberculosis and lung damage: from epidemiology to pathophysiology. *Eur Respir Rev*. 2018;27(147).
16. Giordano SH, Hortobagyi GN. Time to remove the subspecialty blinders: breast cancer does not exist in isolation. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(4):230-1.
17. Ranzani OT, Carvalho CR, Waldman EA, Rodrigues LC. The impact of being homeless on the unsuccessful outcome of treatment of pulmonary TB in Sao Paulo State, Brazil. *BMC Med*. 2016;14:41.
18. SEADE (Sao Paulo Foundation for Data Analysis). Accessed at 20 Sept 2017. Available at: <http://www.seade.gov.br/>.
19. Brazilian Ministry of Health. Boletim Epidemiológico Secretaria de Vigilância em Saúde. <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/index.cfm?portal=pagina.visualizarTexto&codConteudo=10231&codModuloArea=783&chamada=boletim-epidemiologico-tuberculose-2013>.
20. World Health Organization-WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision (updated December 2014). WHO Publications. 2013:1-47.
21. Galesi VM. [Data on tuberculosis in the state of São Paulo, Brazil]. *Rev Saude Publica*. 2007;41 Suppl 1:121.
22. São Paulo State - Department of Health. Brazil. Center for Disease Control (CCD). Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde. Accessed 15 Dez 2016. Available at: <http://www.saude.sp.gov.br/coordenadoria-de-controle-de-doencas/>.
23. World Health Organization-WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>. 2016.
24. Sayers A, Ben-Shlomo Y, Blom AW, Steele F. Probabilistic record linkage. *Int J Epidemiol*. 2016;45(3):954-64.

25. Camargo KR, Jr., Coeli CM. [Reclink: an application for database linkage implementing the probabilistic record linkage method]. *Cad Saude Publica*. 2000;16(2):439-47.
26. Dickman PW, Coviello E. Estimating and modeling relative survival. *Stata Journal*. 2015;15(1):186-215.
27. Dafni U. Landmark analysis at the 25-year landmark point. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(3):363-71.
28. Ranzani OT, Rodrigues LC, Waldman EA, Carvalho CRR. Estimating the impact of tuberculosis anatomical classification on treatment outcomes: A patient and surveillance perspective analysis. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187585.
29. Royston P, Parmar MK. Flexible parametric proportional-hazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects. *Stat Med*. 2002;21(15):2175-97.
30. Lambert PC, Royston P. Further development of flexible parametric models for survival analysis. *Stata Journal*. 2009;9(2):265-90.
31. Lau B, Cole SR, Gange SJ. Competing risk regression models for epidemiologic data. *Am J Epidemiol*. 2009;170(2):244-56.
32. Bartlett JW, Seaman SR, White IR, Carpenter JR, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Multiple imputation of covariates by fully conditional specification: Accommodating the substantive model. *Stat Methods Med Res*. 2015;24(4):462-87.
33. Sterne JA, White IR, Carlin JB, Spratt M, Royston P, Kenward MG, et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ*. 2009;338:b2393.
34. Bierrenbach AL, Selig L. [Does Brazil need a national surveillance system for death from tuberculosis?]. *Cad Saude Publica*. 2015;31(4):661-2.
35. Korenromp EL, Bierrenbach AL, Williams BG, Dye C. The measurement and estimation of tuberculosis mortality. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(3):283-303.
36. Wang W, Zhao Q, Yuan Z, Zheng Y, Zhang Y, Lu L, et al. Tuberculosis-associated mortality in Shanghai, China: a longitudinal study. *Bull World Health Organ*. 2015;93(12):826-33.
37. Ellis L, Woods LM, Esteve J, Eloranta S, Coleman MP, Rachet B. Cancer incidence, survival and mortality: explaining the concepts. *Int J Cancer*. 2014;135(8):1774-82.
38. Bradshaw PT, Stevens J, Khankari N, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD. Cardiovascular Disease Mortality Among Breast Cancer Survivors. *Epidemiology*. 2016;27(1):6-13.
39. Floe A, Hilberg O, Wejse C, Ibsen R, Lokke A. Comorbidities, mortality and causes of death among patients with tuberculosis in Denmark 1998-2010: a nationwide, register-based case-control study. *Thorax*. 2018;73(1):70-7.
40. Garcia-Basteiro AL, Respeito D, Augusto OJ, Lopez-Varela E, Saco C, Sequera VG, et al. Poor tuberculosis treatment outcomes in Southern Mozambique (2011-2012). *BMC Infect Dis*. 2016;16:214.

41. Tanimura T, Jaramillo E, Weil D, Raviglione M, Lonnroth K. Financial burden for tuberculosis patients in low- and middle-income countries: a systematic review. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1763-75.
42. Bartholomay P, Pelissari DM, de Araujo WN, Yadon ZE, Heldal E. Quality of tuberculosis care at different levels of health care in Brazil in 2013. *Rev Panam Salud Publica*. 2016;39(1):3-11.
43. Kliiman K, Altraja A. Predictors and mortality associated with treatment default in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(4):454-63.
44. Beavers SF, Pascopella L, Davidow AL, Mangan JM, Hirsch-Moverman YR, Golub JE, et al. Tuberculosis Mortality in the United States: Epidemiology and Prevention Opportunities. *Ann Am Thorac Soc*. 2018.
45. Nihues SS, Mancuzo EV, Sulmonetti N, Sacchi FP, de Souza Viana V, Netto EM, et al. Chronic symptoms and pulmonary dysfunction in post-tuberculosis Brazilian patients. *Braz J Infect Dis*. 2015.
46. Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lonnroth K, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. *BMC Med*. 2011;9:81.
47. Lindoso AA, Waldman EA, Komatsu NK, Figueiredo SM, Taniguchi M, Rodrigues LC. Profile of tuberculosis patients progressing to death, city of São Paulo, Brazil, 2002. *Rev Saude Publica*. 2008;42(5):805-12.
48. Dos Santos Feltrin AF, Vendramini SH, Neto FC, de Vechi Correa AP, Werneck AL, Dos Santos Sasaki NS, et al. Death in patients with tuberculosis and diabetes: Associated factors. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;120:111-6.
49. Ajagbe OB, Kabir Z, O'Connor T. Survival analysis of adult tuberculosis disease. *PLoS One*. 2014;9(11):e112838.
50. Shewade HD, Jeyashree K, Mahajan P, Shah AN, Kirubakaran R, Rao R, et al. Effect of glycemic control and type of diabetes treatment on unsuccessful TB treatment outcomes among people with TB-Diabetes: A systematic review. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186697.
51. Jimenez-Corona ME, Cruz-Hervert LP, Garcia-Garcia L, Ferreyra-Reyes L, Delgado-Sanchez G, Bobadilla-Del-Valle M, et al. Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. *Thorax*. 2013;68(3):214-20.
52. Sanghani RN, Udwardia ZF. The association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. *Thorax*. 2013;68(3):202-3.
53. Sacchi FP, Praca RM, Tatara MB, Simonsen V, Ferrazoli L, Croda MG, et al. Prisons as reservoir for community transmission of tuberculosis, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(3):452-5.
54. Dara M, Acosta CD, Melchers NV, Al-Darraji HA, Chorgoliani D, Reyes H, et al. Tuberculosis control in prisons: current situation and research gaps. *Int J Infect Dis*. 2015;32:111-7.

-
55. Ribeiro Macedo L, Reis-Santos B, Riley LW, Maciel EL. Treatment outcomes of tuberculosis patients in Brazilian prisons: a polytomous regression analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(11):1427-34.
56. Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. Alexandre Vranjac. Alguns Aspectos Epidemiológicos do Controle da Tuberculose no Estado de São Paulo. *Boletim Epidemiológico* [Internet]. 2012:[177-88 pp.]. Available from: <http://portal.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/publicacoes/e-becve/bol1112.pdf>.
57. Alegre-Diaz J, Herrington W, Lopez-Cervantes M, Gnatiuc L, Ramirez R, Hill M, et al. Diabetes and Cause-Specific Mortality in Mexico City. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1961-71.
58. Santo AH, Pinheiro CE, Jordani MS. [Multiple-causes-of-death related to tuberculosis in the State of Sao Paulo, Brazil, 1998]. *Rev Saude Publica.* 2003;37(6):714-21.
59. Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, McMenemy J, Hayward AC. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur Respir J.* 2018;51(3).
60. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med.* 2004;351(25):2611-8.

4.2.2 Suplemento

Supplementary appendix

Table of Contents

eTable 1:	List of the International Classification of Diseases 10th revision (ICD) codes used in this study for causes of death.	105
eTable 2.	Standardized mortality ratios over 5 years of follow-up of newly diagnosed tuberculosis cases compared to the Brazilian population, matched by age, sex and calendar year.	106
eTable 3.	The crude mortality observed over 5 years of follow-up of newly diagnosed tuberculosis cases stratified by characteristics at baseline.	107
eFigure 1.	Causes of death of newly diagnosed tuberculosis cases, stratified by age and time from diagnosis.	108
eTable 4.	Top 10 causes of death during 5-year follow-up of newly diagnosed tuberculosis patients stratified by the exposures of interest.	109
eTable 5.	Crude and age-sex adjusted hazard ratios for all-cause 5-year survival, 1-year survival and among those alive at 1-year of diagnosis.	110
eTable 6.	The effect of social vulnerability, external factors and comorbidities on 5-year survival of newly diagnosed tuberculosis patients in fully adjusted models, fitting a Cox proportional hazard model with time-dependent effect for diabetes mellitus and a flexible parametric survival model.	111
eFigure 2.	Fully adjusted hazard ratio for diabetes mellitus from the parametric flexible survival model over 5-years from diagnosis.	112
eTable 7.	The effect of social vulnerability, external factors and comorbidities on 5-year cause-specific mortality of tuberculosis patients newly diagnosed in 2010 in São Paulo State, Brazil (Whole cohort).	113
eTable 8.	The effect of social vulnerability, external factors and comorbidities on 5-year cause-specific mortality of tuberculosis patients newly diagnosed in 2010 in São Paulo State, Brazil (Not immunocompromised cohort).	114
eFigure 3.	Fully adjusted cause-specific hazard ratios for 5-year cause-specific mortality (Not immunocompromised cohort).	115
eFigure 4.	Cumulative incidence function for 5 and 1-year cause-specific mortality (sensitivity analysis)	116
eTable 9.	The effect of social vulnerability, external factors and comorbidities on 5-year cause-specific mortality (sensitivity analysis) of tuberculosis patients newly diagnosed in 2010 in São Paulo State, Brazil (Whole cohort).	117
eTable 10.	The effect of social vulnerability, external factors and comorbidities on 5-year cause-specific mortality (sensitivity analysis) of tuberculosis patients newly diagnosed in 2010 in São Paulo State, Brazil (Not immunocompromised cohort).	118
eFigure 5.	Fully adjusted cause-specific hazard ratios for 5-year cause-specific mortality (sensitivity analysis) (Whole cohort)	119
eFigure 6.	Fully adjusted cause-specific hazard ratios for 5-year cause-specific mortality (sensitivity analysis) (Not immunocompromised cohort).	120

eTable 11.	The effect of social vulnerability, external factors and comorbidities on 5-year mortality related to any mention to tuberculosis in the death certificate of tuberculosis patients newly diagnosed in 2010 in São Paulo State, Brazil (Whole and not immunocompromised cohorts).	121
eFigure 8.	Fully adjusted cause-specific hazard ratios for 5-year tuberculosis related cause-specific mortality (Whole and not immunocompromised cohorts).....	122

eTable 1: List of the International Classification of Diseases 10th revision (ICD) codes used in this study for causes of death.

Primary analysis	Codes	Exactly as WHO classification in Chapters and Blocks	Used only underlying cause of death
Infection (Chapter I: Certain infectious and parasitic diseases)	A00-A09, A15-A19, A20-A28, A30-A49, A50-A64, A65-A69, A70-A74, A75-A79, A80-A89, A92-A99, B00-B09, B15-B19, B20-B24, B25-B34, B35-B49, B50-B64, B65-B83, B85-B89, B90-B94, B95-B98, B99.	Yes	Yes
Respiratory (Chapter X: Diseases of the respiratory system)	J00-J06, J09-J18, J20-J22, J30-J39, J40-J47, J60-J70, J80-J84, J85-J86, J90-J94, J95-J99.	Yes	Yes
Neoplasia (Chapter II: Neoplasms)	C00-C14, C15-C26, C30-C39, C40-C41, C43-C44, C45-C49, C50-C50, C51-C58, C60-C63, C64-C68, C69-C72, C73-C75, C76-C80, C81-C96, C97-C97, D00-D09, D10-D36, D37-D48.	Yes	Yes
Cardiovascular (Chapter IX: Diseases of the circulatory system)	I00-I02, I05-I09, I10-I15, I20-I25, I26-I28, I30-I52, I60-I69, I70-I79, I80-I89, I95-I99.	Yes	Yes
External causes (Chapter XX: External causes of morbidity and mortality)	V01-V09, V10-V19, V20-V29, V30-V39, V40-V49, V50-V59, V60-V69, V70-V79, V80-V89, V90-V94, V95-V97, V98-V99, W00-W19, W20-W49, W50-W64, W65-W74, W75-W84, W85-W99, X00-X09, X10-X19, X20-X29, X30-X39, X40-X49, X50-X57, X58-X59, X60-X84, X85-Y09, Y10-Y34, Y35-Y36, Y40-Y59, Y60-Y69, Y70-Y82, Y83-Y84, Y85-Y89, Y90-Y98.	Yes	Yes
Ill-defined (Chapter XVIII: Symptoms, signs and abnormal clinical and laboratory findings, not elsewhere classified)	R00-R09, R10-R19, R20-R23, R25-R29, R30-R39, R40-R46, R47-R49, R50-R69, R70-R79, R80-R82, R83-R89, R90-R94, R95-R99.	Yes	Yes
Sensitivity analysis 1			
Tuberculosis	A15-A19, B90.	No, because includes B90 - Sequelae of tuberculosis.	Yes
Infection not tuberculosis	A00-A09, A20-A28, A30-A49, A50-A64, A65-A69, A70-A74, A75-A79, A80-A89, A92-A99, B00-B09, B15-B19, B20-B24, B25-B34, B35-B49, B50-B64, B65-B83, B85-B89, B91-B94, B95-B98, B99, J09-J18.	No, because it divided Chapter I and included respiratory infections	Yes
Respiratory not infections	J00-J06, J20-J22, J30-J39, J40-J47, J60-J70, J80-J84, J85-J86, J90-J94, J95-J99.	No, because it excluded respiratory infections. Blocks respected.	Yes
Ischaemic heart and Cerebrovascular diseases	I20-I25, I60-I69.	No, because it selected only two blocks. Blocks structure respected.	Yes
External causes or Ill-defined	V01-V09, V10-V19, V20-V29, V30-V39, V40-V49, V50-V59, V60-V69, V70-V79, V80-V89, V90-V94, V95-V97, V98-V99, W00-W19, W20-W49, W50-W64, W65-W74, W75-W84, W85-W99, X00-X09, X10-X19, X20-X29, X30-X39, X40-X49, X50-X57, X58-X59, X60-X84, X85-Y09, Y10-Y34, Y35-Y36, Y40-Y59, Y60-Y69, Y70-Y82, Y83-Y84, Y85-Y89, Y90-Y98, R00-R09, R10-R19, R20-R23, R25-R29, R30-R39, R40-R46, R47-R49, R50-R69, R70-R79, R80-R82, R83-R89, R90-R94, R95-R99.	No, because merged two Chapters. Blocks structure respected.	Yes
Sensitivity analysis 2			
Tuberculosis	A15-A19, B90 (underlying cause of death)	No, because includes B90 - Sequelae of tuberculosis.	Yes
Tuberculosis related	A15-A19, B90 (mention in any line)	No, because includes B90 - Sequelae of tuberculosis.	No. Captures mention to any TB code in any line of death certificate.

TB – tuberculosis, WHO – world health organization

eTable 2. Standardized mortality ratios over 5 years of follow-up of newly diagnosed tuberculosis cases compared to the Brazilian population, matched by age, sex and calendar year.

Stratified by	Values	SMR (95% CI)
Overall		5.652 (5.431-5.881)
Age, years^a	15-25	4.215 (3.468-5.077)
	25.1-35	7.407 (6.616-8.268)
	35.1-45	10.797 (9.915-11.736)
	45.1-55	7.296 (6.708-7.921)
	55.1-65	4.997 (4.529-5.500)
	>65.1	3.213 (2.935-3.510)
Sex	Female	6.522 (6.011-7.065)
	Male	5.419 (5.175-5.671)
Follow-up	1st year	14.282 (13.525-15.071)
	2nd year	3.895 (3.495-4.330)
	3rd year	3.353 (2.980-3.760)
	4th year	2.913 (2.566-3.294)
	5th year	3.032 (2.660-3.441)

SMR – Standardized mortality ratio

eTable 3. The crude mortality observed over 5 years of follow-up of newly diagnosed tuberculosis cases stratified by characteristics at baseline.

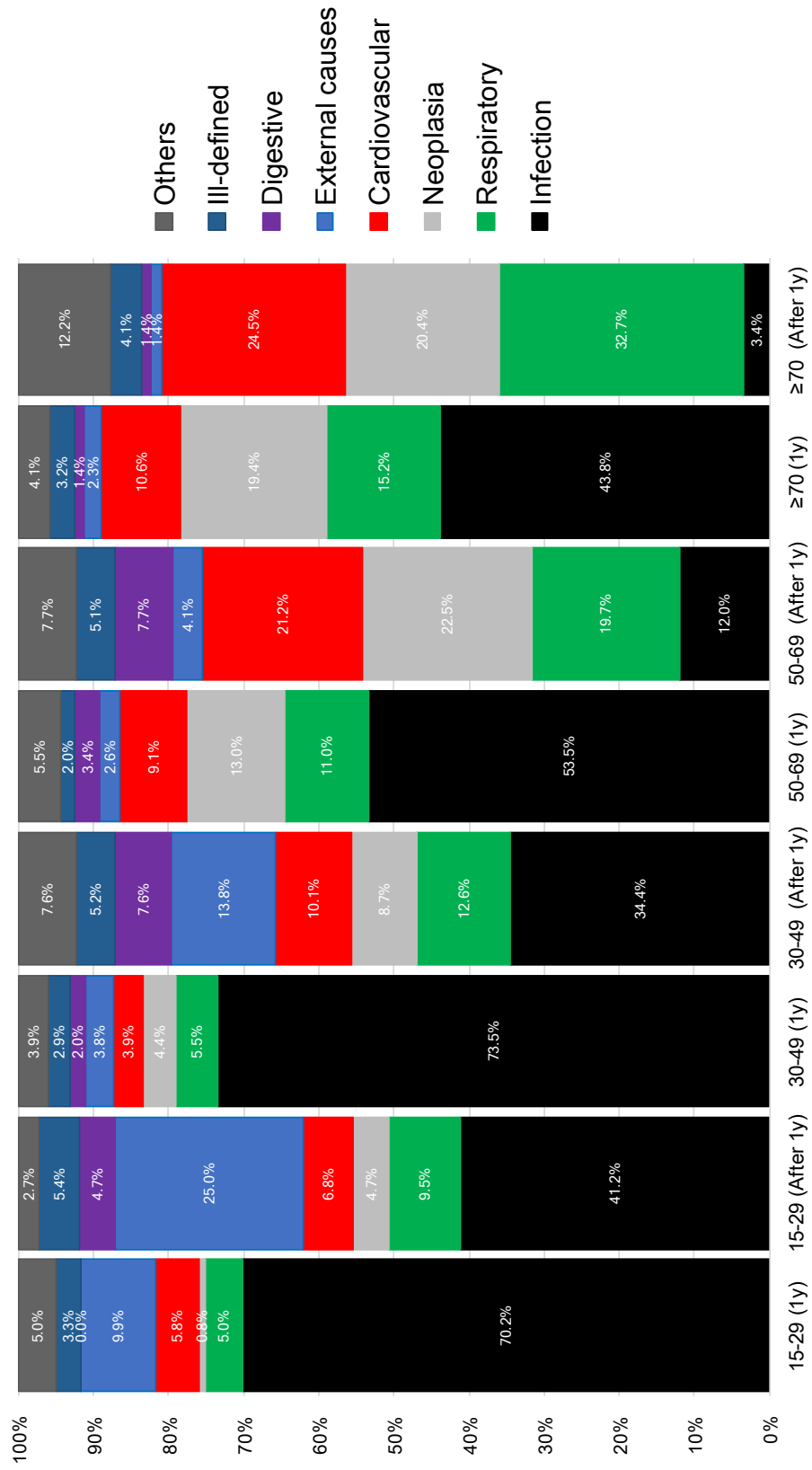
Variable	Values	5-year mortality
Age, years^a	15-25	118/2930 (4.0%)
	25.1-35	344/4055 (8.5%)
	35.1-45	577/3247 (17.8%)
	45.1-55	616/2605 (23.7%)
	55.1-65	456/1527 (29.9%)
	>65.1	539/1118 (48.2%)
Sex	Female	647/4683 (13.8%)
	Male	2013/10818 (18.6%)
Self-reported skin colour^b	White	1236/7129 (17.3%)
	Brown/Mixed	590/3989 (14.8%)
	Black	282/1488 (19.0%)
	Asian/Indigenous	30/237 (12.7%)
Level of education, number of years of schooling^c	Illiterate	146/521 (28.0%)
	1-3 years	291/1465 (19.9%)
	4-7 years	809/4620 (17.5%)
	8-11 years	469/4518 (10.4%)
	12-14 years	70/798 (8.8%)
	≥15 years	36/379 (9.5%)
Inmate	Yes	128/1609 (8.0%)
Homelessness	Yes	134/391 (34.3%)
Alcohol use	Yes	535/2053 (26.0%)
Drug users	Yes	184/1019 (18.1%)
Diabetes mellitus	Yes	232/880 (26.4%)
Mental disorder	Yes	85/336 (25.3%)
HIV status	Negative	1279/11155 (11.5%)
	Positive	729/1874 (38.9%)
	Unknown	652/2472 (26.4%)
Immunosuppression from aetiologies other than HIV infection	Yes	50/113 (44.3%)
Anatomical classification	PTB	2047/12458 (16.4%)
	PTB + EPTB	94/409 (23.0%)
	EPTB	357/2280 (15.7%)
	Miliary/Disseminated	162/354 (45.8%)
	Positive	1660/10956 (15.2%)
Microbiological status^d	Primary care/Outpatient	1133/9349 (12.1%)
	Emergency/Urgency facility	638/3300 (19.3%)
	Hospitalized	705/2465 (28.6%)
	Upon necropsy	-
	Treatment outcome	Treatment success
Treatment failure		38/254 (15.0%)
Death		-
Loss to follow-up		289/1537 (18.8%)
Not evaluated		31/236 (13.1%)

^a Missing data: n = 19 (0.1%); ^b Missing data: n = 2658 (17.2%); ^c Missing data: n = 3200 (20.6%);

^d Missing data: n = 1535 (9.9%); ^e Missing data: n = 228 (1.5%).

PTB: pulmonary tuberculosis; EPTB: extrapulmonary tuberculosis

Figure 1. Causes of death of newly diagnosed tuberculosis cases, stratified by age and time from diagnosis.



1y – deaths that occurred within the first year after diagnosis; After 1y – deaths that occurred after the first year of diagnosis

eTable 4. Top 10 causes of death during 5-year follow-up of newly diagnosed tuberculosis patients stratified by the exposures of interest.

Inmate		Homelessness		Alcohol use		Drug use		Diabetes mellitus		Mental disorder	
Rank	Cause	N (%)	Rank	Cause	N (%)	Rank	Cause	N (%)	Rank	Cause	N (%)
1	HIV disease	43 (34.4%)	1	Tuberculosis	143 (27.2%)	1	HIV disease	73 (39.9%)	1	Tuberculosis	46 (19.9%)
2	Assault	14 (11.2%)	2	HIV disease	87 (16.5%)	2	Tuberculosis	33 (18.0%)	2	Diabetes mellitus	24 (10.4%)
3	Tuberculosis	9 (7.2%)	3	Influenza and Pneumonia	40 (7.6%)	3	Assault	13 (7.1%)	3	Ischaemic heart disease	22 (9.5%)
4	Influenza and Pneumonia	8 (6.4%)	4	Liver diseases	24 (4.6%)	4	Influenza and Pneumonia	10 (5.5%)	4	Influenza and Pneumonia	21 (9.1%)
5	Intentional self-harm	6 (4.8%)	5	Ill-defined	24 (4.6%)	5	Liver diseases	5 (2.7%)	5	Gastrointestinal cancer	10 (4.3%)
6	Ischaemic heart disease	5 (4.0%)	6	Assault	16 (3.0%)	6	Chronic lower respiratory diseases	4 (2.2%)	6	Cerebrovascular diseases	8 (3.5%)
7	Liver diseases	4 (3.2%)	7	Cerebrovascular diseases	16 (3.0%)	7	Event of undetermined intent	4 (2.2%)	7	Ill-defined	8 (3.5%)
8	Event of undetermined intent	4 (3.2%)	8	Chronic lower respiratory diseases	14 (2.7%)	8	Ill-defined	4 (2.2%)	8	Hypertensive diseases	7 (3.0%)
9	Ill-defined	4 (3.2%)	9	Falls	2 (1.7%)	9	Ischaemic heart disease	4 (2.2%)	9	Lung cancer	7 (3.0%)
10	Cerebrovascular diseases	3 (2.4%)	10	Gastrointestinal cancer	2 (1.7%)	10	Lung cancer	3 (1.6%)	10	Other forms of heart disease	7 (3.0%)

The first 10 causes of death for the exposures inmate, homelessness, alcohol use, drug use, diabetes mellitus and mental disorders correspond to 80%, 85%, 74%, 84%, 69%, and 75% of deaths, respectively.

eTable 5. Crude and age-sex adjusted hazard ratios for all-cause 5-year survival, 1-year survival and among those alive at 1-year of diagnosis.

Exposures of interest	Values	Whole cohort, 5-year survival (n = 15342)			Whole cohort, 1-year survival (n = 15342)			Among those alive 1-year (n = 14011)		
		Crude HR (95% CI), p-value	Age and sex adjusted HR (95% CI), p-value	All-cause mortality	Crude HR (95% CI), p-value	Age and sex adjusted HR (95% CI), p-value	All-cause mortality	Crude HR (95% CI), p-value	Age and sex adjusted HR (95% CI), p-value	All-cause mortality
Social vulnerability										
Inmate	No	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
	Yes	0.43 (0.36-0.51), p<0.001	0.75 (0.62-0.90), p=0.002	0.37 (0.29-0.48), p<0.001	0.68 (0.52-0.90), p=0.006	0.48 (0.38-0.62), p<0.001	0.81 (0.63-1.05), p=0.104			
Homelessness	No	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
	Yes	2.19 (1.82-2.63), p<0.001	1.90 (1.58-2.29), p<0.001	2.26 (1.77-2.89), p<0.001	1.99 (1.56-2.55), p<0.001	2.10 (1.58-2.78), p<0.001	1.80 (1.35-2.38), p<0.001			
External factors										
Alcohol use	No	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
	Yes	1.80 (1.63-1.98), p<0.001	1.44 (1.30-1.59), p<0.001	1.65 (1.44-1.89), p<0.001	1.35 (1.17-1.55), p<0.001	1.98 (1.72-2.27), p<0.001	1.55 (1.34-1.79), p<0.001			
Drug use	No	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
	Yes	1.12 (0.96-1.30), p=0.138	1.74 (1.49-2.03), p<0.001	1.08 (0.88-1.33), p=0.464	1.72 (1.39-2.13), p<0.001	1.17 (0.94-1.45), p=0.164	1.76 (1.40-2.20), p<0.001			
Comorbidities										
Diabetes mellitus	No	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
	Yes	1.32 (1.08-1.61), p=0.007	0.76 (0.62-0.92), p=0.006	1.34 (1.09-1.64), p=0.006	0.75 (0.61-0.93), p=0.008	2.12 (1.76-2.55), p<0.001	1.21 (1.00-1.46), p=0.053			
	Time interaction ^a	1.17 (1.07-1.27), p<0.001	1.16 (1.07-1.26), p=0.001	-	-	-	-			
Mental disorder	No	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
	Yes	1.57 (1.26-1.97), p<0.001	1.30 (1.04-1.62), p=0.022	1.74 (1.30-2.32), p<0.001	1.43 (1.07-1.91), p=0.016	1.58 (0.97-1.96), p=0.073	1.14 (0.81-1.63), p=0.452			
	Yes	1.66 (1.52-1.82), p<0.001	1.54 (1.40-1.69), p<0.001	1.54 (1.36-1.75), p<0.001	1.45 (1.28-1.65), p<0.001	1.80 (1.58-2.05), p<0.001	1.63 (1.43-1.87), p<0.001			
Combined	1	1.61 (1.46-1.78), p<0.001	1.42 (1.28-1.57), p<0.001	1.48 (1.29-1.70), p<0.001	1.33 (1.15-1.53), p<0.001	1.77 (1.54-2.04), p<0.001	1.53 (1.32-1.77), p<0.001			
	2	1.80 (1.51-2.15), p<0.001	2.08 (1.73-2.48), p<0.001	1.69 (1.32-2.16), p<0.001	2.00 (1.55-2.55), p<0.001	1.93 (1.50-2.50), p<0.001	2.17 (1.67-2.82), p<0.001			
	3	2.29 (1.42-3.69), p<0.001	2.53 (1.56-4.08), p<0.001	2.64 (1.46-4.78), p<0.001	2.97 (1.63-5.39), p<0.001	1.83 (0.82-4.09), p<0.001	1.97 (0.88-4.41), p<0.001			

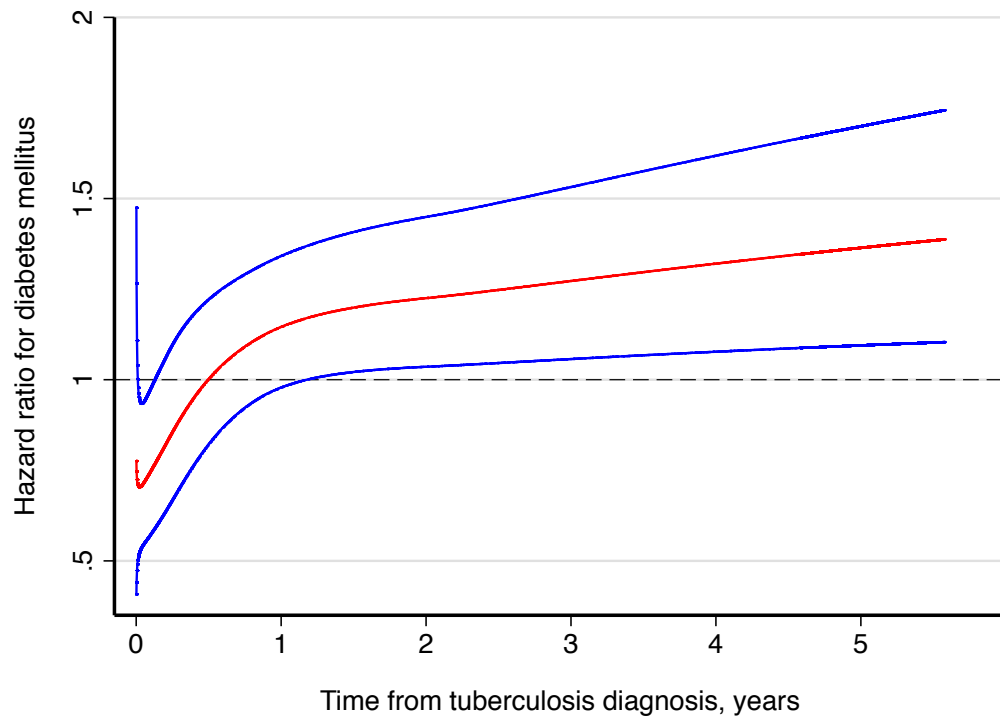
^a Time-varying effect of diabetes mellitus interacting with survival time. CI – confidence interval; HR – hazard ratio

eTable 6. The effect of social vulnerability, external factors and comorbidities on 5-year survival of newly diagnosed tuberculosis patients in fully adjusted models, fitting a Cox proportional hazard model with time-dependent effect for diabetes mellitus and a flexible parametric survival model.

		Whole cohort, 5-year survival (n = 15342)	
Exposures of interest	Values	Cox proportional hazard model HR (95% CI), p-value	Flexible Parametric Survival ^a HR (95% CI), p-value
Social vulnerability			
Inmate	No	Reference	Reference
	Yes	0.88 (0.73-1.07), p=0.189	0.88 (0.73-1.07), p=0.201
Homelessness	No	Reference	Reference
	Yes	1.51 (1.25-1.83), p < 0.001	1.53 (1.26-1.85), p < 0.001
External factors			
Alcohol use	No	Reference	Reference
	Yes	1.36 (1.22-1.51), p < 0.001	1.36 (1.22-1.52), p < 0.001
Drug use	No	Reference	Reference
	Yes	1.20 (1.02-1.41), p = 0.030	1.20 (1.02-1.41), p = 0.030
Comorbidities			
Diabetes mellitus	No	Reference	
	Yes	0.83 (0.67-1.02), p = 0.067	
	Time interaction	1.15 (1.05-1.25), p = 0.001	
Mental disorder	No	Reference	Reference
	Yes	1.09 (0.87-1.38), p = 0.439	1.08 (0.86-1.35), p = 0.527
Combined vulnerabilities			
	No	Reference	Reference
	Yes	1.45 (1.32-1.60), p < 0.001	1.45 (1.32-1.60), p < 0.001
	1 factor	1.38 (1.25-1.54)	1.38 (1.24-1.53)
	2 factors	1.73 (1.44-2.08)	1.76 (1.46-2.11)
	3 factors	2.11 (1.30-3.42)	2.13 (1.31-3.44)

^a The flexible parametric survival model was fit with restricted cubic splines, with 3 degrees of freedom for the baseline hazard function and 2 degrees of freedom for the time-dependent effect (diabetes mellitus).
CI – confidence interval; HR – hazard ratio.

eFigure 2. Fully adjusted hazard ratio for diabetes mellitus from the parametric flexible survival model over 5-years from diagnosis.



eTable 7. The effect of social vulnerability, external factors and comorbidities on 5-year cause-specific mortality of tuberculosis patients newly diagnosed in 2010 in São Paulo State, Brazil (Whole cohort).

Exposures of interest	Values	5-year cause-specific mortality (n = 15342)																		
		Infection			Respiratory			Neoplasia			Cardiovascular			External			Ill-defined			
		Adj. cHR (95% CI) ^a	p-value		Adj. cHR (95% CI) ^a	p-value		Adj. cHR (95% CI) ^a	p-value		Adj. cHR (95% CI) ^a	p-value		Adj. cHR (95% CI) ^a	p-value		Adj. cHR (95% CI) ^a	p-value		
Social vulnerability																				
Inmate	Yes	0.83 (0.62-1.11), p=0.213	0.76 (0.39-1.48), p=0.421	0.61 (0.24-1.52), p=0.288	1.16 (0.60-2.22), p=0.664	1.40 (0.90-2.20), p=0.140	0.79 (0.30-2.08), p=0.631													
Homelessness	Yes	1.49 (1.14-1.96), p=0.004	2.36 (1.48-3.74), p<0.001	0.58 (0.21-1.56), p=0.280	1.59 (0.83-3.06), p=0.161	0.63 (0.23-1.72), p=0.363	1.73 (0.69-4.37), p=0.246													
External factors																				
Alcohol use	Yes	1.55 (1.31-1.83), p<0.001	1.03 (0.75-1.40), p=0.860	0.84 (0.59-1.20), p=0.347	1.24 (0.89-1.75), p=0.206	1.51 (1.03-2.23), p=0.037	2.34 (1.43-3.81), p=0.001													
Drug use	Yes	1.22 (0.98-1.51), p=0.081	1.35 (0.80-2.28), p=0.262	1.21 (0.55-2.64), p=0.636	1.31 (0.70-2.43), p=0.397	1.46 (0.90-2.38), p=0.122	0.53 (0.19-1.52), p=0.240													
Comorbidities																				
Diabetes mellitus	Yes	0.84 (0.64-1.11), p=0.212	0.88 (0.60-1.27), p=0.481	0.60 (0.40-0.91), p=0.017	1.70 (1.23-2.35), p=0.001	0.89 (0.43-1.85), p=0.757	1.43 (0.74-2.73), p=0.285													
Mental disorder	Yes	0.82 (0.55-1.23), p=0.339	1.76 (1.09-2.85), p=0.021	0.36 (0.12-1.14), p=0.082	1.00 (0.49-2.05), p=0.994	0.87 (0.27-2.78), p=0.813	2.39 (1.00-5.67), p=0.049													
Alcohol or drug use or homelessness	Yes	1.60 (1.39-1.85), p<0.001	1.23 (0.93-1.62), p=0.139	0.83 (0.59-1.15), p=0.256	1.43 (1.06-1.95), p=0.021	1.66 (1.18-2.33), p=0.004	2.06 (1.31-3.25), p=0.002													

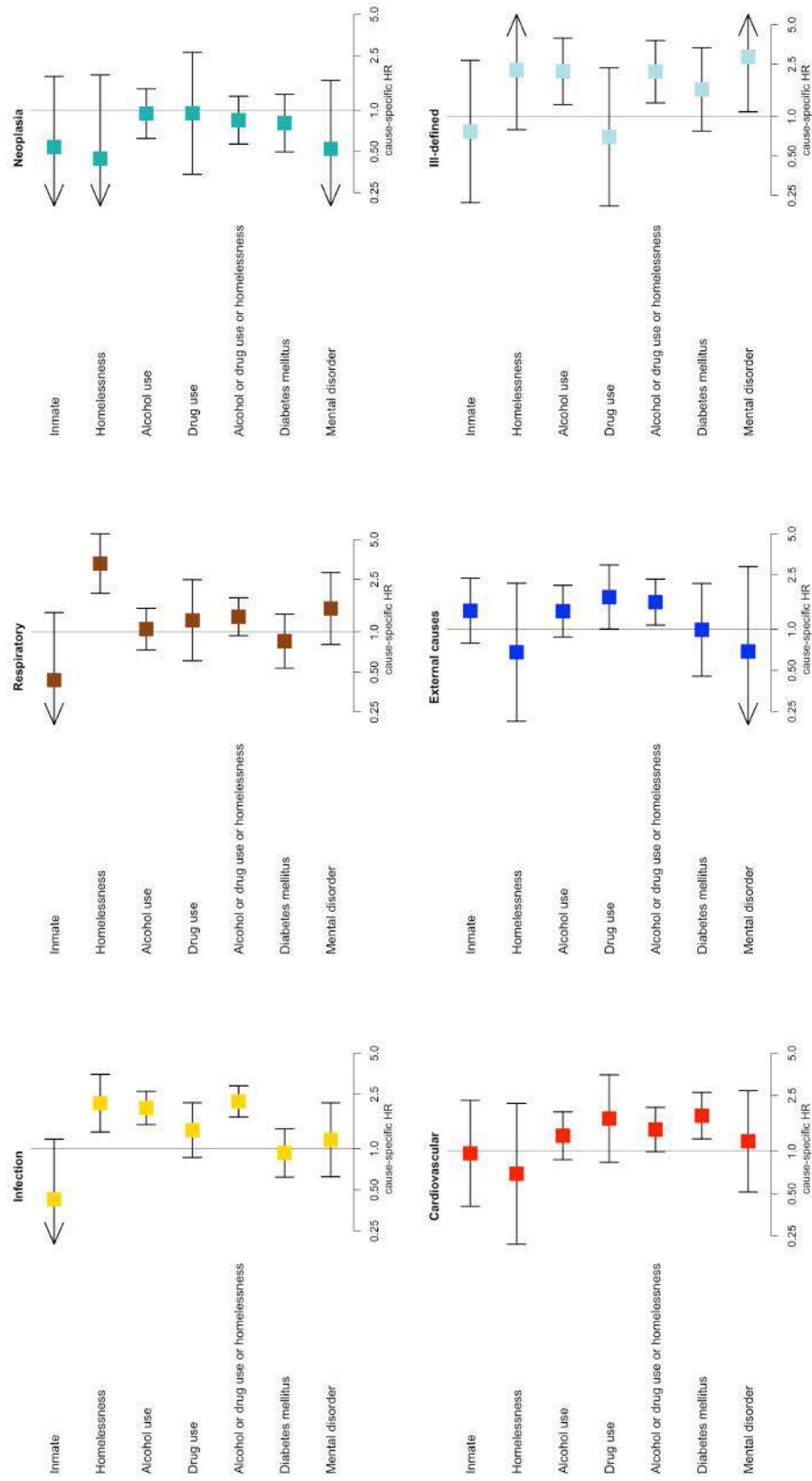
^a Fully adjusted models in 10 multiple imputed datasets. Adj. cHR – adjusted cause-specific hazard ratios; CI – confidence interval.

eTable 8. The effect of social vulnerability, external factors and comorbidities on 5-year cause-specific mortality of tuberculosis patients newly diagnosed in 2010 in São Paulo State, Brazil (Not immunocompromised cohort).

Exposures of interest	Values	5-year cause-specific survival (n = 111061)											
		Infection		Respiratory		Neoplasia		Cardiovascular		External		Ill-defined	
		Adj. cHR (95% CI) ^a	p-value	Adj. cHR (95% CI) ^a	p-value	Adj. cHR (95% CI) ^a	p-value	Adj. cHR (95% CI) ^a	p-value	Adj. cHR (95% CI) ^a	p-value	Adj. cHR (95% CI) ^a	p-value
Social vulnerability													
Inmate	Yes	0.43 (0.15-1.17), p=0.099	0.43 (0.13-1.41), p=0.164	0.54 (0.17-1.76), p=0.307	0.97 (0.41-2.31), p=0.940	1.37 (0.79-2.36), p=0.263	0.77 (0.22-2.67), p=0.678						
Homelessness	Yes	2.15 (1.33-3.50), p=0.002	3.29 (1.96-5.52), p<0.001	0.44 (0.11-1.80), p=0.257	0.69 (0.22-2.20), p=0.533	0.68 (0.21-2.17), p=0.514	2.25 (0.79-6.41), p=0.127						
External factors													
Alcohol use	Yes	1.98 (1.50-2.63), p=0.000	1.05 (0.73-1.51), p=0.777	0.94 (0.62-1.43), p=0.784	1.29 (0.87-1.91), p=0.202	1.36 (0.88-2.10), p=0.169	2.20 (1.23-3.95), p=0.008						
Drug use	Yes	1.37 (0.86-2.17), p=0.184	1.23 (0.61-2.49), p=0.567	0.95 (0.34-2.65), p=0.920	1.71 (0.84-3.50), p=0.142	1.72 (1.00-2.96), p=0.049	0.70 (0.21-2.35), p=0.561						
Comorbidities													
Diabetes mellitus	Yes	0.93 (0.62-1.40), p=0.727	0.86 (0.53-1.37), p=0.515	0.80 (0.50-1.30), p=0.378	1.79 (1.23-2.62), p=0.003	0.99 (0.45-2.16), p=0.982	1.60 (0.77-3.34), p=0.205						
Mental disorder	Yes	1.16 (0.62-2.17), p=0.637	1.51 (0.81-2.81), p=0.199	0.52 (0.16-1.65), p=0.267	1.18 (0.51-2.70), p=0.698	0.69 (0.16-2.87), p=0.609	2.84 (1.08-7.47), p=0.034						
Alcohol or drug use or homelessness	Yes	2.22 (1.71-2.89), p<0.001	1.31 (0.94-1.82), p=0.111	0.85 (0.57-1.26), p=0.414	1.43 (1.00-2.05), p=0.053	1.58 (1.07-2.33), p=0.021	2.19 (1.27-3.79), p=0.005						

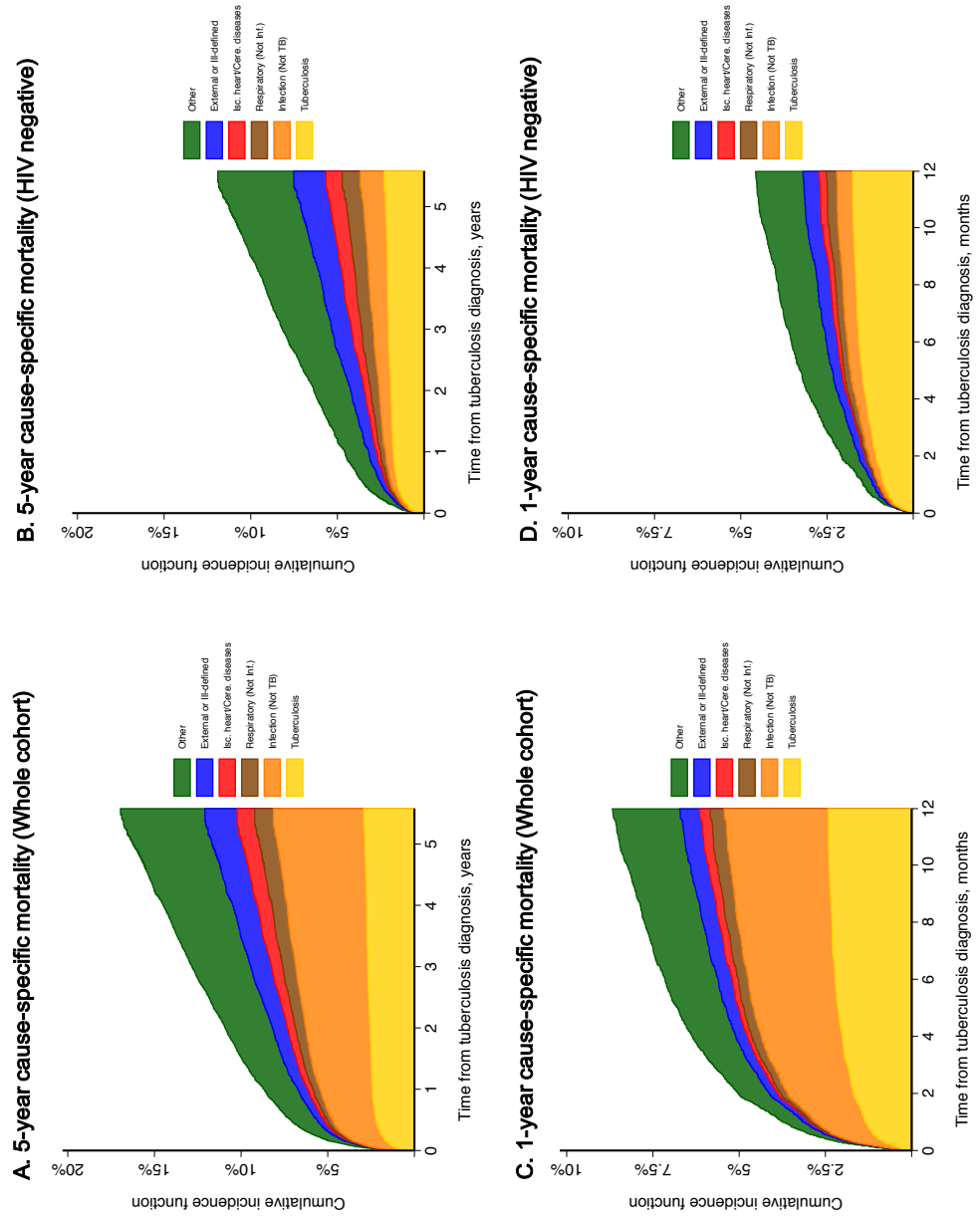
^a Fully adjusted models in 10 multiple imputed datasets. Adj. cHR – adjusted cause-specific hazard ratios; CI – confidence interval.

Figure 3. Fully adjusted cause-specific hazard ratios for 5-year cause-specific mortality (Not immunocompromised cohort)



Adjusted cause-specific hazard ratios are shown as boxes and 95% confidence intervals as horizontal lines. The arrow represents the direction of the confidence interval value, truncated at the horizontal axes limit. HR – hazard ratio

eFigure 4. Cumulative incidence function for 5 and 1-year cause-specific mortality (sensitivity analysis)



eTable 9. The effect of social vulnerability, external factors and comorbidities on 5-year cause-specific mortality (sensitivity analysis) of tuberculosis patients newly diagnosed in 2010 in São Paulo State, Brazil (Whole cohort).

Exposures of interest	Values	5-year cause-specific survival (n = 15342)					
		Tuberculosis Adj. cHR (95% CI) ^a , p-value	Infection (Not-Tuberculosis) Adj. cHR (95% CI) ^a , p-value	Respiratory (Not pneumonia) Adj. cHR (95% CI) ^a , p-value	Ischaemic heart or Cerebrovascular diseases Adj. cHR (95% CI) ^a , p-value	External or ill-defined	Adj. cHR (95% CI) ^a , p-value
Social vulnerability							
Inmate	Yes	0.49 (0.24-1.00), p=0.050	0.97 (0.72-1.31), p=0.853	0.40 (0.09-1.68), p=0.209	1.63 (0.74-3.58), p=0.228	1.29 (0.87-1.93), p=0.208	
Homelessness	Yes	2.14 (1.47-3.12), p<0.001	1.44 (1.04-1.97), p=0.027	1.28 (0.51-3.20), p=0.602	0.86 (0.27-2.75), p=0.799	0.97 (0.49-1.90), p=0.919	
External factors							
Alcohol use	Yes	1.86 (1.47-2.35), p<0.001	1.31 (1.06-1.62), p=0.011	0.67 (0.40-1.12), p=0.127	1.36 (0.87-2.11), p=0.177	1.77 (1.30-2.39), p<0.001	
Drug use	Yes	1.30 (0.88-1.92), p=0.193	1.22 (0.95-1.57), p=0.110	2.25 (0.99-5.11), p=0.052	1.41 (0.63-3.18), p=0.406	1.17 (0.75-1.80), p=0.488	
Comorbidities							
Diabetes mellitus	Yes	0.87 (0.63-1.20), p=0.393	0.98 (0.69-1.38), p=0.889	0.55 (0.30-0.99), p=0.048	1.89 (1.24-2.86), p=0.003	1.13 (0.70-1.82), p=0.627	
Mental disorder	Yes	1.20 (0.74-1.94), p=0.469	0.86 (0.52-1.41), p=0.549	1.72 (0.86-3.45), p=0.126	0.89 (0.32-2.46), p=0.818	1.48 (0.75-2.94), p=0.259	
Alcohol or drug use or homelessness	Yes	2.06 (1.66-2.56), p<0.001	1.38 (1.16-1.63), p<0.001	0.90 (0.58-1.40), p=0.635	1.54 (1.03-2.31), p=0.035	1.80 (1.37-2.36), p<0.001	

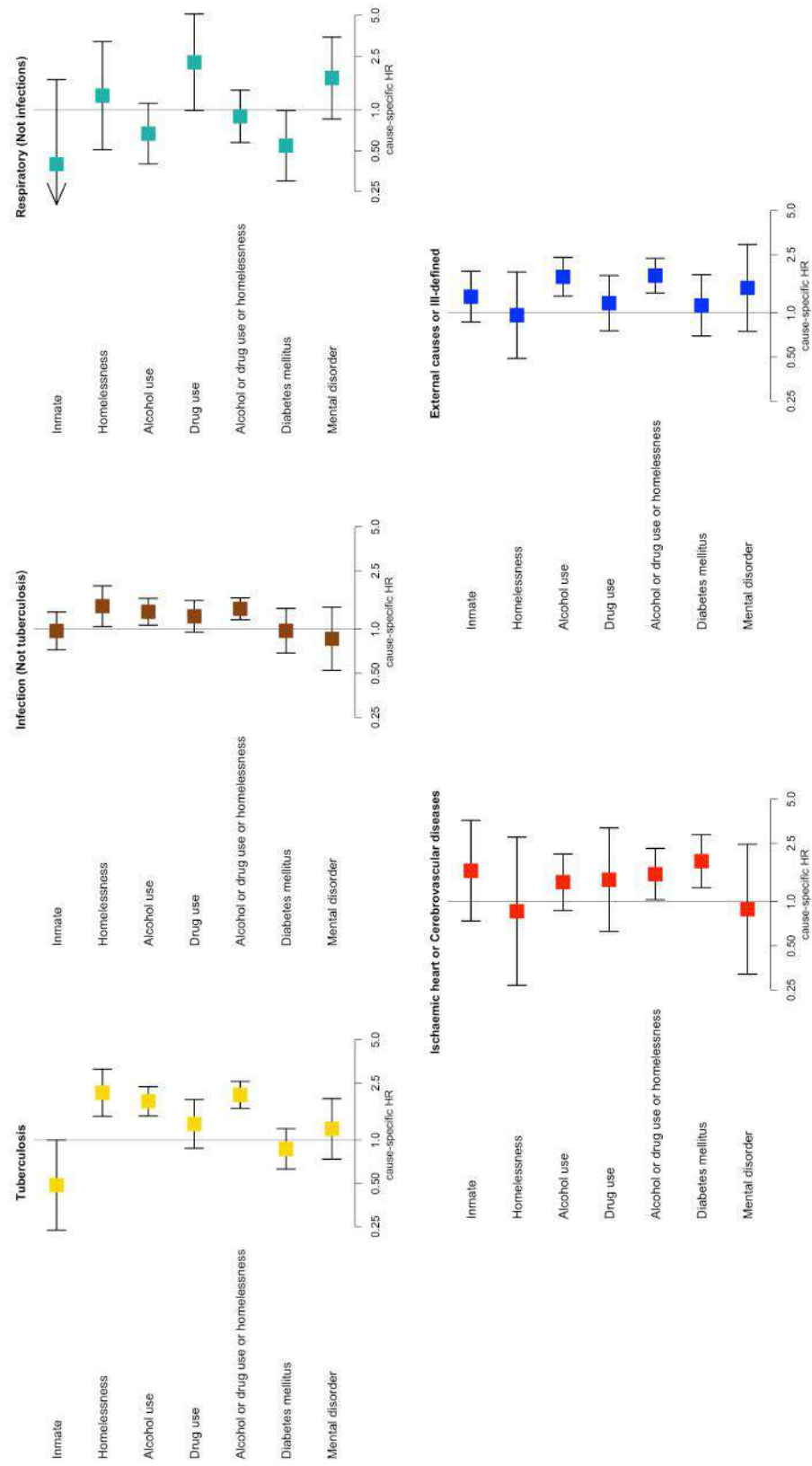
a Fully adjusted models in 10 multiple imputed datasets. Adj. cHR – adjusted cause-specific hazard ratios; CI – confidence interval.

eTable 10. The effect of social vulnerability, external factors and comorbidities on 5-year cause-specific mortality (sensitivity analysis) of tuberculosis patients newly diagnosed in 2010 in São Paulo State, Brazil (Not immunocompromised cohort).

Exposures of interest	Values	5-year cause-specific survival (n = 11061)					
		Tuberculosis Adj. cHR (95% CI) ^a , p-value	Infection (Not-Tuberculosis) Adj. cHR (95% CI) ^a , p-value	Respiratory (Not pneumonia) Adj. cHR (95% CI) ^a , p-value	Ischaemic heart or Cerebrovascular diseases Adj. cHR (95% CI) ^a , p-value	External or ill-defined	p-value
Social vulnerability							
Inmate	Yes	0.48 (0.17-1.32), p=0.154	0.41 (0.10-1.72), p=0.223	0.35 (0.05-2.63), p=0.310	1.92 (0.76-4.84), p=0.166	1.26 (0.77-2.07), p=0.354	
Homelessness	Yes	2.21 (1.32-3.70), p=0.002	3.67 (2.06-6.57), p<0.001	2.09 (0.83-5.26), p=0.117	0.41 (0.06-2.98), p=0.377	1.13 (0.52-2.45), p=0.755	
External factors							
Alcohol use	Yes	2.06 (1.53-2.78), p<0.001	1.51 (1.00-2.27), p=0.048	0.66 (0.37-1.21), p=0.179	1.45 (0.88-2.39), p=0.147	1.61 (1.13-2.28), p=0.008	
Drug use	Yes	1.18 (0.70-1.97), p=0.537	1.48 (0.76-2.88), p=0.251	1.40 (0.42-4.65), p=0.582	1.72 (0.66-4.50), p=0.265	1.43 (0.88-2.33), p=0.154	
Comorbidities							
Diabetes mellitus	Yes	0.85 (0.54-1.35), p=0.503	1.28 (0.77-2.13), p=0.346	0.58 (0.28-1.20), p=0.141	2.14 (1.32-3.46), p=0.002	1.25 (0.74-2.12), p=0.412	
Mental disorder	Yes	1.25 (0.65-2.41), p=0.510	1.18 (0.51-2.73), p=0.699	1.65 (0.71-3.85), p=0.244	1.11 (0.35-3.60), p=0.856	1.48 (0.68-3.23), p=0.327	
Alcohol or drug use or homelessness	Yes	2.30 (1.73-3.04), p<0.001	1.84 (1.26-2.68), p=0.002	0.83 (0.49-1.41), p=0.483	1.57 (0.98-2.50), p=0.059	1.78 (1.29-2.43), p<0.001	

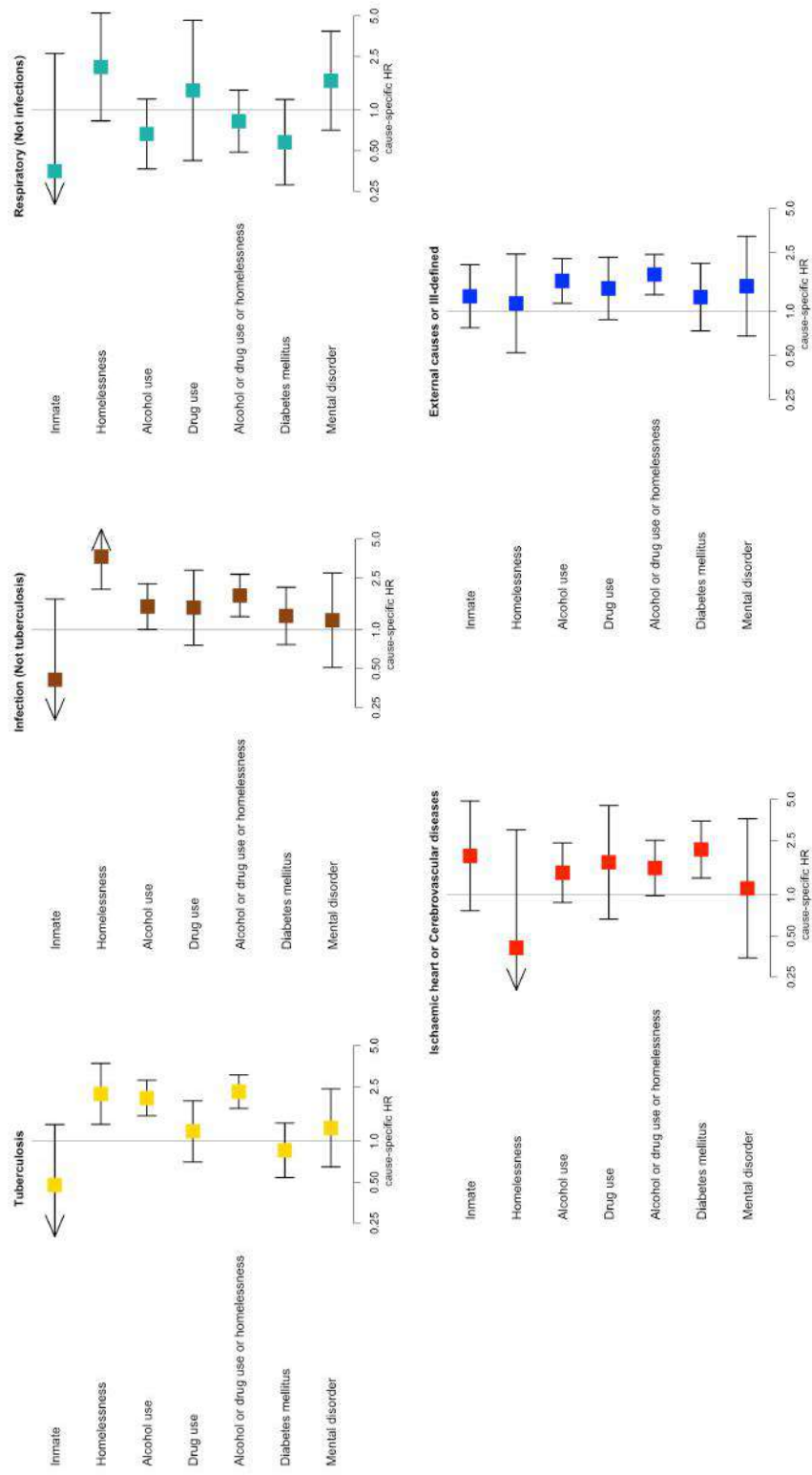
^a Fully adjusted models in 10 multiple imputed datasets. Adj. cHR – adjusted cause-specific hazard ratios; CI – confidence interval

Figure 5. Fully adjusted cause-specific hazard ratios for 5-year cause-specific mortality (sensitivity analysis) (Whole cohort)



Adjusted cause-specific hazard ratios are shown as boxes and 95% confidence intervals as horizontal lines. The arrow represents the direction of the confidence interval value, truncated at the horizontal axes limit.
 HR – hazard ratio

eFigure 6. Fully adjusted cause-specific hazard ratios for 5-year cause-specific mortality (sensitivity analysis) (Not immunocompromised cohort)



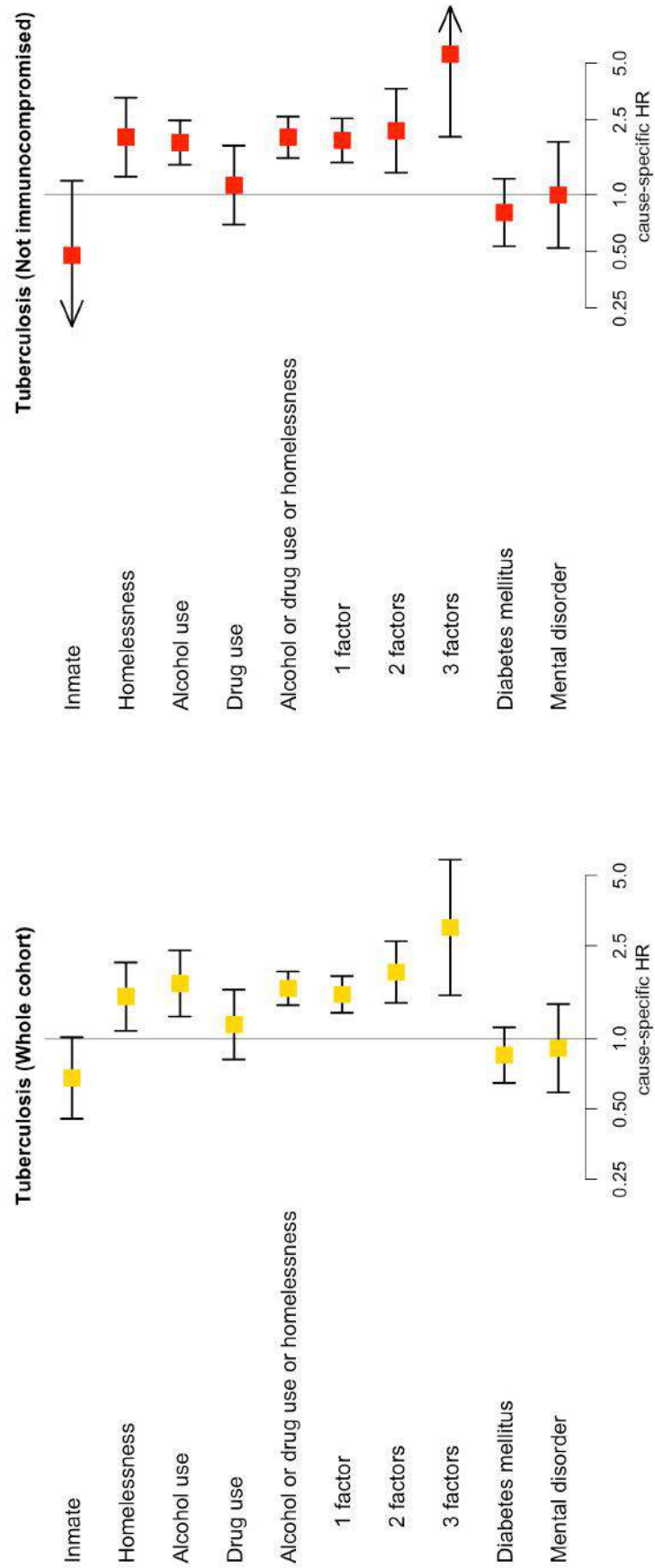
Adjusted cause-specific hazard ratios are shown as boxes and 95% confidence intervals as horizontal lines. The arrow represents the direction of the confidence interval value, truncated at the horizontal axes limit.
HR – hazard ratio

eTable 11. The effect of social vulnerability, external factors and comorbidities on 5-year mortality related to any mention to tuberculosis in the death certificate of tuberculosis patients newly diagnosed in 2010 in São Paulo State, Brazil (Whole and not immunocompromised cohorts).

		5-year cause-specific survival (n = 15342)	
Exposures of interest	Values	Tuberculosis related (Whole cohort)	Tuberculosis related (Not immunocompromised)
		Adj. cHR (95% CI) ^a , p-value	Adj. cHR (95% CI) ^a , p-value
Social vulnerability			
Inmate	Yes	0.68 (0.45-1.02), p=0.059	0.48 (0.19-1.18), p=0.110
Homelessness	Yes	1.51 (1.08-2.12), p=0.016	2.02 (1.25-3.27), p=0.004
External factors			
Alcohol use	Yes	1.72 (1.24-2.39), p=0.001	1.89 (1.44-2.47), p<0.001
Drug use	Yes	1.15 (0.82-1.62), p=0.428	1.12 (0.69-1.82), p=0.638
Comorbidities			
Diabetes mellitus	Yes	0.85 (0.65-1.12), p=0.243	0.80 (0.53-1.21), p=0.298
Mental disorder	Yes	0.91 (0.59-1.40), p=0.667	1.00 (0.52-1.91), p=0.991
Alcohol or drug use or homelessness			
	Yes	1.64 (1.39-1.94), p<0.001	2.02 (1.56-2.60), p<0.001
	1 factor	1.55 (1.29-1.85)	1.94 (1.48-2.54)
	2 factors	1.93 (1.42-2.61)	2.19 (1.31-3.65)
	3 factors	2.99 (1.53-5.84)	5.57 (2.03-15.30)

^a Fully adjusted models in 10 multiple imputed datasets. Adj. cHR – adjusted cause-specific hazard ratios; CI – confidence interval

Figure 8. Fully adjusted cause-specific hazard ratios for 5-year tuberculosis related cause-specific mortality (Whole and not immunocompromised cohorts)



Adjusted cause-specific hazard ratios are shown as boxes and 95% confidence intervals as horizontal lines. The arrow represents the direction of the confidence interval value, truncated at the horizontal axes limit.
HR – hazard ratio

5 ANÁLISE CRÍTICA

Nesta tese avaliaram-se três importantes áreas no que tange aos determinantes do tratamento de casos novos de pacientes adultos com TB no Estado de São Paulo. Dentre os vários fatores determinantes do tratamento de sucesso, abordou-se: a) uma perspectiva relacionada principalmente à relação patógeno-hospedeiro, através da avaliação da apresentação clínica; b) uma perspectiva relacionada ao sistema de saúde e sua interação com o comportamento humano em busca de atendimento, através da avaliação dos diagnósticos de TB realizados em serviços de urgência/emergência; e c) uma perspectiva mais ampla, que contempla a sobrevivência e o impacto de 6 fatores potencialmente determinantes da sobrevivência a longo-prazo dos pacientes com TB.

Um aspecto que vale ressaltar é o fato de que se tentou abordar cada objetivo desta tese dentro de um panorama que é bidirecional e complementar: por um lado, a perspectiva dos fatores determinantes sobre o desfecho do tratamento do paciente com TB; por outro lado, a perspectiva do impacto de tal fator sob a ótica da saúde pública. Talvez este seja um dos principais frutos da epidemiologia como ciência, que provém dados e informações que suportam, ou melhor guiam, ações de políticas de saúde. Associado a isso, frutos que ilustram e relembram a sociedade dos males que a afetam.

Os vestígios da TB acometendo a sociedade humana remonta a primórdios ancestrais⁴⁴. Embora muito se sabe sobre a doença, ou talvez imaginamos conhecê-

la, a TB ainda está, no momento de escrita desta tese, entre as 10 primeiras causas de morte no mundo^{1,71}. Muito embora a TB acometa principalmente países de baixa renda, ela está presente em todas as populações, com menor ou maior incidência, causando surtos e acarretando em perda de anos de qualidade de vida^{1,20}. Porém, é de longa data o conhecimento de que a TB é muito associada à pobreza, miséria, vulnerabilidade e fragilidade sociais. Esta tese juntamente com seu projeto originário tentou abordar algumas faces das diversas vulnerabilidades que envolvem a TB. A palavra vulnerabilidade provém do latim *vulnerabilis/vulnus* e tem o significado de lesão/ferida^{72,73}. Assim, explorou-se tanto a vulnerabilidade que acreditamos ser “orgânica”, referindo-se a fatores desencadeantes de uma disseminação linfohematogênica ou ao fato do paciente ser portador de diabetes mellitus; quanto a vulnerabilidade social, que dentre várias definições, caracteriza indivíduos ou grupos de indivíduos com fragilidade material ou moral devido ao contexto socioeconômico em que se encontra^{72,73}. Por vezes, as diferentes faces da vulnerabilidade se encontram na história natural da TB, como seria um paciente portador de diabetes mellitus ou HIV que não tem acesso aos serviços de saúde e tratamento adequado, potencializando sua vulnerabilidade; ou então, o indivíduo com baixa escolaridade que demora na busca pelo diagnóstico. De um modo geral, esta tese revisitou e confirmou que grande parte dos desfechos indesejáveis do tratamento da TB no Estado de São Paulo estão ligados à vulnerabilidade, reafirmando que palavras como marginalização, capital social, empoderamento e ativismo devem fazer parte do dicionário dos agentes envolvidos em políticas de saúde para TB.

Abaixo, analisou-se a contribuição de cada artigo para o conhecimento da TB, ressaltando sua importância, limitações e perspectivas futuras.

5.1 Análise Crítica do Artigo 1

Os achados do Artigo 1 preenchem uma importante lacuna na relação entre a classificação anatômica da TB e os desfechos do tratamento. A classificação sugerida pela OMS, embora seja pragmática e divida os pacientes em dois grandes grupos, acaba por misturar fenótipos de pacientes muito diferentes⁶⁷. Assim, a classificação da OMS ignora que uma TB miliar definida pelo padrão do raio-X de tórax tem baixa sensibilidade quando comparada à tomografia (isto é, muitos outros casos tem micronódulos no pulmão não visualizados no raio-X de tórax), assim como que na maioria das vezes a doença não está restrita aos pulmões⁷⁴⁻⁷⁶, com presença de focos da TB em outros órgãos. Um achado, que acreditamos ser relevante, é o fato que pacientes com TB pulmonar e outro foco extrapulmonar tiveram chances similares de desfechos indesejáveis quando comparados a pacientes com TB pulmonar “pura”, após ajuste para uma extensa gama de fatores de confusão. Este achado reforça as guias de tratamento que recomendam o mesmo esquema, posologia e tempo para casos com acometimento sincrônico. A classificação estendida, que se baseia principalmente na sugestão das sociedades americana e européia^{42,77,78}, conseguiu capturar melhor a importante associação entre as formas miliar/disseminada e desfechos indesejáveis, porém esta classificação ainda apresenta limitações. De fato, o grupo extrapulmonar “puro” contém formas mais leves, como pleural, juntamente com formas mais graves, como a intestinal ou com acometimento do sistema nervoso central. Assim, dentro uma única categoria, ainda existem fenótipos diferentes de pacientes. Por isso, alguns países já reportam, por exemplo, os desfechos das formas miliar/disseminada e do sistema nervoso central de forma separada^{78,79}.

Dentro da perspectiva de saúde pública, um achado de extrema importância deste artigo, que pode ter consequências diretas na interpretação do desempenho dos

programas nacionais, foi o fato de como avaliar as taxas de tratamento de sucesso dos programas. A OMS recomenda que se analise o desempenho dos programas sem levar em conta a forma clínica⁸⁰. Porém, o que se estará avaliando é uma proporção resultante de uma média ponderada entre o que ocorre com as formas pulmonar e extrapulmonar. Caso um país tenha uma grande quantidade relativa de formas extrapulmonares, que em geral tem melhor desfecho, pode-se observar um ótimo desempenho do seu programa nacional, mas isso é devido ao sucesso em formas extrapulmonares, que acaba por ser uma barreira para entender o que ocorre com as formas pulmonares. O contrário também é verdadeiro, ou seja, pode-se classificar um programa como ótimo desempenho devido à alta proporção de tratamentos de sucesso, porém este êxito ocorra somente nas formas pulmonares. Um fato importante é que estas discrepâncias podem ocorrer em países de alta e baixa renda, alta e baixa incidência, e diferentes distribuições de coinfeção TB-HIV.

O estudo tem algumas limitações, dado que analisou somente casos novos e a OMS recomenda analisar o desempenho dos programas juntando casos novos e recidivas. Porém, como recidivas têm desfechos ainda piores, esta discrepância relatada no artigo só tende a aumentar. Também não obtivemos uma taxa da acurácia da classificação fornecida pelo responsável da notificação do caso. Dado que algumas formas clínicas são mais difíceis de definir, pode ser que houve certa taxa de erro na classificação de alguns casos. Por fim, simulamos os 500 países utilizando um algoritmo validado, estratificando para diferentes formas clínicas de TB e taxas de coinfeção, porém os achados devem ser replicados com dados reais dos países.

Pelos resultados do Artigo 1, espera-se atingir as esferas que coordenam a avaliação dos programas de TB e ao menos levantar a discussão de incluir a

estratificação dos desfechos por forma clínica. Atualmente, a OMS deixa como opcional para cada país a divisão dos desfechos por forma clínica, o que acreditamos poderia se tornar obrigatório. Isto porque as ações de planejamento para diagnóstico e tratamento são diferentes para cada forma clínica, e, assim, o melhor conhecimento dos desfechos pode beneficiar o planejamento de cada programa. Entendemos que as formas com maior transmissibilidade, principais responsáveis por manutenção da epidemia, deva ser o foco de cada programa, porém, esta seria uma ação simples de analisar um dado já coletado pela maioria dos programas pode melhorar o entendimento da epidemiologia da TB e como preparar-nos para seu controle.

Para o futuro, novas formas automáticas de classificação da forma clínica, baseadas em algoritmos computacionais para imagens de tórax, por exemplo, podem trazer ainda mais informações para subclassificação das formas e extensão da TB⁸¹. Novos biomarcadores também podem ajudar na classificação da forma clínica, assim como em sua associação com os desfechos indesejáveis^{44,82}.

5.2 Análise Crítica do Artigo 2

Os achados do Artigo 2 revelaram um problema, talvez crônico, da busca do paciente com TB pelo diagnóstico, do acesso ao sistema de saúde e da inequidade que observamos dentro do Estado de São Paulo. Um a cada quatro pacientes com TB foram diagnosticados em serviços de urgência/emergência, o que, para uma doença com comportamento muito mais crônico como é a TB, é um índice altíssimo. Este problema é relatado em outros países e sistemas de saúde^{83,84}, assim como por outros investigadores no Brasil e cidades do Estado de São Paulo⁸⁵⁻⁸⁸. O Artigo 2 é pioneiro em obter uma caracterização populacional, abrangendo todo o Estado de São Paulo. Também por

relatar uma forte associação entre o diagnóstico em serviços de urgência/emergência e piores desfechos. Encontrou-se três perfis claros de pacientes que são diagnosticados nestes serviços: pacientes socialmente vulneráveis, portadores de enfermidades crônicas e jovens “saudáveis”. Como discutido no artigo, acreditamos que cada um destes grupos merece ações diferentes para aumentar a proporção de diagnósticos na atenção primária. Porém, como fator primordial, ressaltamos que princípios básicos devam estar presentes, como por exemplo a presença de unidades básicas, material e insumos adequados para o diagnóstico, treinamento de profissionais de saúde, entre outros. Estudos mostram que, infelizmente, alguns municípios ou regiões não contam com estes itens básicos disponíveis para a população⁸⁹.

Um dos pontos fortes do artigo também foi realçar o papel de indicadores municipais na probabilidade de diagnósticos em serviços de urgência/emergência. Dentro do Estado de São Paulo, como apresentado previamente, observa-se uma grande heterogeneidade quanto à cobertura da atenção primária, indicadores de vulnerabilidade e desenvolvimento econômico. Como esperado, e ilustrado no artigo, um único indicador não é capaz de representar toda a complexidade entre ter uma doença, percebê-la, buscar o serviço de saúde, ser diagnosticado e tratado. Um achado que é importante ressaltar, porém que é extrapolado e parte de uma associação com um racional teórico de embasamento, é o fato de que alguns indicadores parecem mitigar ou aumentar o efeito deletério de outros. Como exemplo, um município mesmo tendo desenvolvimento socioeconômico mediano e grande vulnerabilidade, observamos que uma cobertura de atenção primária de quase 100%, aparentemente, foi associada a menor proporção de diagnósticos em serviços de urgência/emergência. Além dos indicadores tradicionais como o IDH e o Gini,

ressaltamos que nesta tese utilizamos também indicadores próprios, como o índice de vulnerabilidade desenvolvido especificamente para o Estado de São Paulo pelo SEADE. Acreditamos que estudos nesta região devam utilizar dados “locais”, que são riquíssimos e validados, porém pouco utilizados.

O estudo, porém, tem algumas limitações, como por exemplo não termos dados sobre os tempos de atrasos desde os sintomas, diagnóstico e tratamento. Assim como não temos dados de quantas visitas prévias foram realizadas pelos pacientes na busca do diagnóstico. Outro fator primordial seria um marcador de gravidade no momento do diagnóstico. De fato, é possível que parte da associação que encontramos com pior desfecho se deve a maior proporção de casos mais graves diagnosticados fora da atenção primária. Na análise ao nível municipal, não dividimos, por exemplo, o município de São Paulo (capital) em suas sub-regiões, que certamente têm características próprias. Acreditamos que, com certas limitações, estas sub-regiões representam um espelho, em menor escala, do que ocorre na esfera estadual, embora esta hipótese tenha que ser verificada.

Pelos resultados do Artigo 2, sugerimos ao Programa Estadual de TB adicionar ao TbWeb uma variável que possa marcar a gravidade do caso ao diagnóstico, assim como uma variável que represente o número de visitas prévias aos serviços de saúde. O TbWeb tem campos que tentam medir a duração dos sintomas, porém o campo tem baixo preenchimento e na checagem de qualidade, grande parte dos dados não seriam confiáveis. Talvez colocar limites no preenchimento das datas, sempre um problema em bases de dados, ajudaria na qualidade desta variável. Já na esfera política, este artigo revela que ainda temos muito o que percorrer para melhorar a saúde da população, aumentando a cobertura de atenção primária, ações

de inclusão social, diminuição da marginalização, entre outros. Mesmo no Estado de São Paulo, com grande produção e desenvolvimento econômico. Além dos dados apresentados nesta tese e Artigo 2, ilustramos que, por exemplo, o Cadastro Único, que cadastra famílias brasileiras de baixa renda (isto é, aquelas com renda mensal de até meio salário mínimo por pessoa), registra nos últimos anos aproximadamente 4 milhões de famílias de baixa renda no Estado de São Paulo. Este número resulta em aproximadamente 10 milhões de indivíduos, quase 25% da sua população⁹⁰. Assim, o Programa Nacional de Transferência de Renda Condicional – Bolsa Família – beneficia mais de 1 milhão de indivíduos no Estado de São Paulo, benefício que se acredita ser direito de um número ainda maior de indivíduos^{91,92}. O mesmo ocorre para o benefício de doentes com TB, que embora aprovado em formato de lei, é pouco utilizado ou ainda não implementado por certos municípios. Um adequado mapeamento das áreas de vulnerabilidade pode ajudar a otimizar as necessidades do sistema de saúde e demanda por insumos, assim como melhorar a efetiva entrega de benefícios já aprovados e de direito da população.

Para o futuro, imaginamos que os passos que um paciente segue para obter o diagnóstico de TB deva ser melhor mapeado para tentarmos intervir de modo eficaz, seja para um diagnóstico precoce, seja para diminuir o número de pacientes com diagnóstico em serviços de urgência/emergência. Devemos também investigar e propor soluções inovadoras no que tange ao melhor seguimento do paciente após o diagnóstico nestes serviços. Observamos uma alta taxa de perda de seguimento e acreditamos que o período entre o diagnóstico nos serviços de urgência/emergência e a consulta na unidade básica é de alto risco para perda de seguimento. Talvez aplicativos em celulares, ou lembretes via mensagens, possa ser uma forma de melhorar esta conexão. Por fim, dada a alta

proporção de diagnósticos em ambiente hospitalar, acreditamos que devemos investir em pesquisas que melhorem o fluxo destes pacientes, seja utilizando diagnóstico rápido, seja avaliando a necessidade de unidades com fluxo de pressão negativa e isolamento, inclusive quantificando o possível impacto na transmissão da TB que estes doentes, em sua maioria bacilíferos, acarretam a outros pacientes com diferentes graus de imunossupressão e profissionais de saúde.

5.3 Análise Crítica do Artigo 3

Os achados do Artigo 3 trazem dados inéditos para o conhecimento atual da TB no Estado de São Paulo. Primeiro por avaliar todos os municípios, trazendo uma perspectiva populacional e dados importantes para o Programa Estadual de TB. Segundo, por realizar um seguimento a longo-prazo de 5 anos. Terceiro, por uma abordagem utilizando análises de riscos competitivos para determinar a associação entre seis fatores determinantes e causas específicas de mortalidade.

Observamos que o impacto da TB não cessa após o tratamento de sucesso ou mesmo após 1 ano de diagnóstico. Com a vinculação de registros, observamos que, em 5 anos, 17% dos pacientes evoluíram a óbito, sendo metade no primeiro ano do diagnóstico. Também se observou algo já relatado e que tem uma importante implicação: dos pacientes que tiveram perda de seguimento ou não foram avaliados quanto ao desfecho na base TbWeb, uma parcela considerável evoluiu a óbito, inclusive poucas semanas após a perda de seguimento. Observamos também que, em toda a população seguida, metade dos óbitos foi devido à TB, porém essa parcela diminui em pacientes sem coinfeção TB-HIV, assim como na população geral após o primeiro ano do diagnóstico.

Com a abordagem das causas específicas de mortalidade, conseguimos investigar com detalhe o impacto dos determinantes da sobrevida e seu efeito em cada mortalidade específica. Alguns estudos utilizaram a metodologia de riscos competitivos em pacientes com coinfeção TB-HIV, inclusive um nacional com dados de dois centros⁹³. Porém, para uma coorte geral de pacientes com TB, somente conhecemos um estudo que empregou esta metodologia para estimar a sobrevida a longo-prazo⁹⁴. Desconhecemos um estudo para causas específicas de mortalidade, senão em pacientes com coinfeção TB-HIV.

Com os achados do Artigo 3 acreditamos ilustrar, com dados, o plano teórico no qual esta tese está fundamentada: a TB é uma doença que tem como força motriz certos determinantes, os quais provavelmente atuam no risco do primeiro contato com a TB, desenvolvimento da doença ativa, prognóstico e, se replicados nossos resultados, na sobrevida a longo-prazo. Por exemplo, doentes com alta vulnerabilidade⁹, como a população em situação de rua e usuários de álcool e/ou drogas, apresentaram forte associação com menor sobrevida a longo-prazo. Esta população também apresentou maior chance de óbito devido a causas infecciosas, seja TB ou pneumonia, e causas externas ou mal definidas. Também podemos compreender melhor o que ocorre com doentes com diabetes mellitus, hoje considerado um fator que agrava exponencialmente a epidemia da TB^{36,95}. Encontramos que no decorrer do diagnóstico e tratamento, estes doentes têm menor risco de óbito, o que acreditamos ser devido ao diagnóstico mais precoce e seguimento consistente nos serviços de saúde. Porém, estes doentes têm alto risco de óbito por causas cardiovasculares, como esperado. Este achado para pacientes com diabetes mellitus e TB já foi relatado em outro estudo mexicano, um nacional e outro na Irlanda^{38,40,96}. Não observamos uma associação entre a população privada de

liberdade e sobrevivência de modo independente. O cuidado do tratamento desta população no Estado de São Paulo recebeu muito investimento nos últimos anos, com melhores desfechos⁹⁷, porém ainda com altíssima incidência de TB⁹⁸. Talvez a privação de liberdade por si só não interfira na sobrevivência, mas sim sua associação com outras comorbidades e vulnerabilidades. Não investigamos se esta população estava em liberdade ao longo dos 5 anos, assim como não avaliamos se pode ter ocorrido maior erro de codificação nas causas de óbito.

Algumas limitações deste artigo também devem ser apontadas. A análise de causas específicas de mortalidade se baseou na classificação CID-10/OMS, o que por um lado tem sua praticidade e reprodutibilidade para outros centros e estudos em larga escala, por outro lado depende da codificação do médico. Acreditamos que pode haver ocorrido erros de classificação em determinadas causas, porém este achado levaria nossos achados para uma diluição do efeito, exceto se este erro ocorresse de modo enviesado em associação com as exposições. Para melhor abordar este problema, conduzimos duas análises de sensibilidade, desconstruindo a classificação de capítulos que a OMS propõe. Também não estudamos a fundo a população com imunodepressão, que por si só exige maior cuidado na definição de causa de óbito. Uma das limitações da base TbWeb é o fato que não temos informações básicas do status da infecção pelo HIV e tampouco da causa de imunodepressão não associada ao HIV. Por fim, não podemos explorar o impacto do tabagismo, do status nutricional e da recidiva da TB, o que sem dúvida estão implicados na sobrevivência a longo-prazo e nas causas específicas de mortalidade.

Pelo observado no Artigo 3, sugerimos que os Programas de TB, assim como os profissionais de saúde que lidam com estes pacientes, devem dar maior atenção às

sequelas a longo-prazo da TB e sua sobrevida. Na mesma linha, a prevenção de eventos futuros: a TB, além de doença, pode ser um indicador da vulnerabilidade, revelando que este paciente tem maior risco de morte. Também remarcamos a necessidade de vacinação destes pacientes, assunto muito pouco discutido. Embora não medimos este dado no estudo, muito provavelmente a cobertura vacinal é baixa, assim como o é na população em geral para o vírus influenza e pneumonia pneumocócica. Se repetido o achado de maior risco de óbito por causas cardiovasculares em doentes com TB, devemos investigar se o fenômeno que ocorre com pneumonias de comunidade, que é o de trigger eventos isquêmicos⁹⁹, também ocorre na população infectada pela TB. Este achado teria o potencial de colocar como rotina a avaliação de prevenção cardiovascular primária nestes pacientes, ou revisão de prevenção secundária em casos já com indicação. Observamos também que o excesso de mortalidade ocorre em pacientes com idade produtiva, resultando assim que os efeitos de controle da TB certamente teriam um impacto na sociedade como um todo, além do paciente. Este fato reforça a necessidade de investimento em pesquisa, assistência e educação em TB, assim como participação da comunidade, pilares tidos como fundamentais para o controle da TB, reafirmados em 2017 na OMS e na reunião geral das Nações Unidas.

Para uma perspectiva futura, sugerimos ao Programa de TB que comece a integrar o TbWeb com dados do Programa de HIV-AIDS, mesmo que dados mínimos como tratamento antirretroviral e profilaxia para TB. Uma iniciativa nacional já mostrou que isso possa ser factível com a vinculação de registros¹⁰⁰, e este tópico é tido como prioridade pelo último relatório da OMS¹. O TbWeb já incorporou a variável tabagismo nos últimos anos e a ficha de notificação de TB também já apresenta um identificador que pode ser vinculado com a base do Cadastro Única/Bolsa Família. Uma outra

variável a considerar é a avaliação do status nutricional, seja desnutrição ou obesidade. Para tema de investigação, um próximo estudo que compare as causas de óbito dos doentes com TB com outra população sem TB é fundamental para aprofundar o entendimento das causas de óbito. Por exemplo, não sabemos se parte dos achados de risco para causa cardiovascular é de fato aumentado ou se representa o risco basal da população do Estado de São Paulo. Também pretendemos estender a análise de riscos competitivos para os desfechos durante o tratamento.

Alguns temas não foram abordados nesta tese e requerem uma menção especial. Não analisamos pacientes menores de 15 anos, uma população afetada pela TB, que tem desafios tanto no diagnóstico quanto tratamento e exige atenção particular. Também não avaliamos pacientes com resistência aos fármacos anti-TB, uma ameaça mundial, também com desafios específicos e de extrema importância. O papel das recidivas, retratamentos e falhas anteriores de tratamento consideramos ser, por si só, de alto risco para desfechos indesejáveis, merecendo, assim, um planejamento específico por parte da equipe de saúde e dos programas de TB. Por este motivo e pelos outros expostos em momentos anteriores desta tese, não analisamos estes casos. Por fim, uma discussão profunda sobre como melhor definir os desfechos do tratamento também deve ser levantada. A classificação da OMS de cura, por exemplo, só pode ser definida para pacientes que têm confirmação microbiológica ao início. Da mesma forma, como definir tratamento de sucesso para certas formas de TB extrapulmonar, que pode ser pouco sintomática e ter baixa atividade clínica da doença. Nesta tese utilizamos a definição de desfechos da OMS, por ser a adotada nacional e mundialmente; porém sabemos que a forma de definir os desfechos também influencia na avaliação do desempenho dos programas²⁵.

6 CONCLUSÕES

- O sítio clínico acometido pela TB foi associado ao desfecho do tratamento e uma classificação estendida além de pulmonar e extrapulmonar pareceu descrever melhor o risco de desfechos indesejáveis em pacientes adultos com TB, sem tratamento prévio, no Estado de São Paulo.

- A avaliação dos Programas Nacionais de TB pode ser viesada ao analisar conjuntamente a proporção de tratamento de sucesso das formas pulmonar e extrapulmonar. Um único valor para avaliar o desempenho dos programas pode estar sub- ou sobre-estimado, a depender do número de casos de TB pulmonar e extrapulmonar.

- Um em cada quatro pacientes adultos com TB, sem tratamento prévio, no Estado de São Paulo, tiveram o diagnóstico de TB nos serviços de urgência/emergência e este fato foi associado a piores desfechos do tratamento.

- O diagnóstico em serviços de urgência/emergência parece ser um fenômeno ligado à vulnerabilidade, tanto do paciente como da estrutura socioeconômica e do sistema de saúde em que ele está inserido.

- Os pacientes adultos diagnosticados com TB, sem tratamento prévio, no Estado de São Paulo, têm elevada mortalidade, não somente durante o tratamento, mas também a longo-prazo.

- Vulnerabilidade social, fatores externos e comorbidades foram associados a menor sobrevida em 5 anos, assim como a causas específicas de óbito.

Anexo A - Projeto de pesquisa aprovado pela CAPPesq



**Faculdade de Medicina
Universidade de São Paulo**

**Tuberculose no Estado de São Paulo:
Epidemiologia, Desfechos e a Criação de um
Modelo de Predição Clínica**

Otavio Tavares Ranzani

- Pós-Graduando da Disciplina de Pneumologia -

Projeto de Pesquisa apresentado ao Comitê de Ética

desta Universidade e sob orientação do Prof. Dr.

Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho,

Departamento de Cardiopneumologia,

Instituto do Coração, Hospital das Clínicas,

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

São Paulo

Mai de 2014

Tuberculose no Estado de São Paulo:

Epidemiologia, Desfechos e a Criação de um Modelo de Predição Clínica

Investigadores:

Dr. Otavio Tavares Ranzani,

Disciplina de Pneumologia, Departamento de Cardio-Pneumologia, FMUSP

Prof. Eliseu Alves Waldman,

Departamento de Epidemiologia, Faculdade de Saúde Pública - USP

Prof. Laura Cunha Rodrigues,

Departamento de Epidemiologia de Doenças Infecciosas, Faculdade de Saúde Pública e Epidemiologia,

London School of Hygiene and Tropical Medicine

Prof. Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho,

Disciplina de Pneumologia, Departamento de Cardio-Pneumologia, FMUSP

1. **Resumo**

A tuberculose (Tb) é uma doença infecciosa que permanece um importante problema de saúde pública no mundo atual. Apesar de muitos avanços no controle e entendimento da Tb, atualmente ainda existem muitos desafios para seu manejo correto e controle. No Brasil, a incidência de Tb é alta e estamos entre os 22 países mais afetados pela doença no mundo atualmente. Neste contexto, o Estado de São Paulo tem atualmente o maior número de casos absolutos de Tb (20% do total), e, em consequência, os custos e demandas da área da saúde a ela relacionada. No estado, bastante heterogêneo sócio-economicamente, as metas estabelecidas quanto ao tratamento ainda não foram atingidas. Tendo em conta que a incidência de Tb é alta no Estado de São Paulo e que os resultados do tratamento no mesmo ainda não atingiram os objetivos estipulados pela OMS e por diretrizes nacionais, o presente projeto prevê a integração dos dados do Programa de Tb do Estado de São Paulo com dados socioeconômicos, com o intuito de melhor entender os desfechos da Tb tratada no estado, assim como a construção de um modelo de predição clínica para os desfechos da Tb.

Objetivos: Desenvolver um modelo de predição clínica para identificar pacientes que iniciarão o tratamento para Tb e que são de alto risco para a falência de tratamento, abandono ou morte. Após, validar o modelo desenvolvido no Estado de São Paulo e divulgar os resultados dentro do estado e seus órgãos responsáveis. Utilizar o modelo com o intuito de racionalizar o tratamento de Tb e otimizar a população alvo para o TDO e investigar e analisar o impacto de mudanças do Programa de Tuberculose no estado, como mudanças terapêuticas e na forma de administração, ocorridas no período.

Metodologia: Trata-se de estudo retrospectivo observacional transversal analítico, com análise secundária de base de dados. Serão incluídos no estudo todos os pacientes com Tb, confirmados e notificados ao Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE) do Estado

de São Paulo (TbWeb), diagnosticados e tratados em uma das unidades básicas de saúde do estado ou ambulatório que iniciaram o tratamento ou retratamento pós abandono ou cura no período entre 2004 e 2013. As variáveis de estudo incluem: características sociodemográficas (sexo, idade, escolaridade, área de residência), aspectos relativos ao diagnóstico (critério de confirmação, local do diagnóstico, intervalo entre início dos sintomas e o diagnóstico), ao tratamento (esquema terapêutico, hospitalizações, intervalo entre o diagnóstico e o início do tratamento), relativos ao serviço de saúde (tratamento supervisionado, investigação de contato, cobertura da Estratégia Saúde da Família, dados provenientes do Programa Bolsa-Família no ESP e comorbidades (HIV/AIDS, alcoolismo, diabetes e doença mental). Ademais, município, distrito, macro-região, rural, urbano, condição de moradia e índices sócio-econômicos, como o Índice Paulista de Responsabilidade Social (IPRS), coeficiente de Gini, distribuição de pobreza, produto interno bruto e renda per capita. Para análise de fatores prognósticos, serão realizadas regressões logísticas binárias para desfechos categóricos e regressão de Cox para análises tempo-dependentes. Para eventos competitivos, utilizaremos o modelo de Fine and Gray. Para efeitos no tempo e de tendência, como entre os dados há correlação temporal, utilizaremos a metodologia de Séries Temporais. Para melhor modelagem matemática, utilizaremos análises com o método de cluster e/ou modelos hierárquicos multi-nível, considerando assim fatores do município, macro-regional e individual de cada doente.

2. **Descritores**

Tuberculose, tratamento diretamente observado, mortalidade, falha de tratamento, recidiva, aspectos sócio-econômicos.

3. **Introdução**

A tuberculose (Tb) é uma doença infecciosa que permanece um importante problema de saúde pública no mundo atual. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que em 2012 houve 8,6 milhões de casos novos de Tb ao redor do mundo, resultando em 1,3 milhões de mortes relacionadas à Tb [1]. Apesar de muitos avanços no controle e entendimento da Tb, atualmente ainda existem muitos desafios para seu manejo correto e controle.

No Brasil, a incidência de Tb é alta e somos considerados pela OMS um *high-burden country* (HBC), isto é, estamos entre os 22 países mais afetados pela doença no mundo atualmente. De fato, a incidência de casos de Tb no Brasil em 2012 foi estimada em 46 (95% IC, 38-55) casos por 100.000 habitantes, representando um total de 92 (95% IC, 76-110) mil casos de pacientes diagnosticados. Em 2013, entre os países considerados HBC, o Brasil foi incluído no grupo de países com maiores taxas de detecção dos casos novos, porém, também foi incluído entre os cinco primeiros com menores taxas no sucesso do tratamento (média de 76% no país) [1].

O Brasil tem aproximadamente 200 milhões de habitantes e o Estado de São Paulo (ESP) representa 22% da população nacional (41 milhões de habitantes) [3]. O ESP é constituído por 645 municípios, com grande variabilidade cultural e socioeconômica entre eles. Por exemplo, o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) apresenta variabilidade de 0.639-0.862 [4] no estado, e dentro do maior município (cidade de São Paulo), o IDH varia de 0.245-0.811. Apesar do desenvolvimento socioeconômico no ESP, em 2003 um estudo identificou 27% de situação de pobreza entre os habitantes do estado, com um índice de desigualdade de renda (coeficiente de Gini) de 45% [5].

Neste contexto, o ESP tem atualmente o maior número de casos absolutos de Tb, e, em consequência, os custos e demandas da área da saúde a ela relacionada. O Estado de São Paulo representa hoje 20% do total de casos de Tb do país, sendo que em 2011 a incidência de Tb foi 39/100.000 (16.485 casos), com uma taxa de letalidade de 8% e taxa de mortalidade de 2/100.000. No estado, em relação a outros desfechos, em 2011 atingiu-se 80% de sucesso de tratamento para casos novos e 9% de abandono de tratamento, valores estes insuficientes pela meta estabelecida pelo governo nacional e pela OMS [6-9].

O ESP tem um sistema hierárquico para o controle e tratamento da Tb e que está de acordo com as diretrizes nacionais para o Programa de Tuberculose. Como estrutura assistencial para o Programa, o estado contempla aproximadamente 7.000 Unidades Básicas de Saúde e 70 unidades referenciadas para Tb. A hospitalização pode ocorrer em qualquer hospital da rede pública e o estado ainda conta com 3 hospitais exclusivamente dedicados à Tb. O Programa de Tb do estado também classificou os 645 municípios em 28 regiões, chamadas Grupos de Vigilância Epidemiológica (GVE) [6,7]. Seguindo as diretrizes nacionais, da OMS, e também acordos mundiais (*The Stop TB Strategy*, for exemplo), o Estado de São Paulo definiu 78 municípios prioritários no estado [10]. Para isso, procedeu-se à implementação da estratégia DOTS (*Directly Observed Treatment Short-Course*), que tem cinco pilares básicos (Tabela 1). O consenso de resultados esperados tem o intuito de atingir 85% de sucesso de tratamento, 70% de detecção de casos novos e a redução do abandono do tratamento dos casos em 5%.

Cinco Pilares da Estratégia DOTS:	
i	Compromisso governamental, político e financeiro para o controle da doença
ii	Retaguarda laboratorial
iii	Operacionalização do Tratamento Diretamente Observado (TDO)
iv	Sistema de informação apropriado, que evidencie a situação da tuberculose com fidedignidade
v	Fornecimento regular de medicações

A tuberculose é uma doença curável em praticamente 100% dos casos novos, sensíveis aos medicamentos antiTb, desde que obedecidos os princípios básicos da terapia medicamentosa e a adequada operacionalização do tratamento. A associação medicamentosa adequada, as doses corretas e o uso por tempo suficiente são os princípios básicos para o adequado tratamento, evitando a persistência bacteriana e o desenvolvimento de resistência aos fármacos, assegurando, assim, a cura do paciente. A esses princípios soma-se o Tratamento Diretamente Observado (TDO) como estratégia fundamental para assegurar a cura do doente [1].

O TDO é tido como um dos fatores fundamentais para controle e eficácia no tratamento da Tb. Ele consiste, em linhas gerais, na observação da ingestão dos medicamentos, preferencialmente todos os dias, ou seja, de segunda a sexta-feira, na fase de ataque ou inicial do tratamento (primeiros dois meses), e no mínimo três vezes por semana na fase de manutenção. A observação/auxílio na administração deve ser realizado por profissionais de saúde ou pessoa leiga, desde que devidamente capacitada e sob monitoramento de profissional de saúde. Em consequência, o TDO também atua no aspecto bio-psico-social, desde que aproxima os profissionais de saúde ao contexto social dos indivíduos. O Estado de São Paulo, em dados recentes, atingiu 67% de sucesso nos casos candidatos ao TDO no momento da notificação [2,6-9].

O Estado de São Paulo é pioneiro no país no que tange ao Programa de Tb, implementando as diretrizes nacionais e também novos sistemas de informação. O programa de controle de tuberculose no estado é uma das divisões que compõe o Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado de Saúde do Estado de São Paulo (CVE), funcionando como tal desde 1975.

Quanto ao sistema de informação, o SP possui atualmente 3 sistemas eletrônicos para o programa de tuberculose [6,7,11]. Um dos grandes avanços do estado em relação ao cadastro nacional refere-se ao correto manejo para filtrar e evitar duplicidade de casos, dado que somente é permitido uma entrada por doente, contemplando transferências. O TbWeb, usado para notificar, supervisionar e seguir todos os casos notificados. O TbWeb começou a ser desenvolvido em 2004, durante 2 anos esteve junto ao já pioneiro EPI-Tb no estado, e em 2006 foi implementado em todo o estado, substituindo o EPI-Tb. O LabTb, desde 2003, que contempla todos os casos investigados de sintomáticos respiratórios, resultados de escarro e culturas. Por fim, o ILTB, o qual coleta informações sobre a profilaxia da Tb [6,11].

Ainda mais, dentro dos últimos 10 anos no Programa de Controle da Tb, tivemos algumas mudanças significativas no seu manejo. Além da estratégia de DOTS desde 1996-1998, que foi inicialmente implementada em 36 municípios prioritários, o TDO também teve implementação variada no ESP no período. Inclusive associado a premiação por metas. Quanto ao tratamento, desde 2009, o ESP já começou a implementar as mudanças, que constituem: a alteração das dosagens de pirazinamida e hidrazida; a introdução de uma quarta droga, o etambutol, nos dois primeiros meses de tratamento e a formulação das quatro drogas num único comprimido, a dose fixa combinada.

Tendo em conta que a incidência de Tb é alta no Estado de São Paulo e que os resultados do tratamento no mesmo ainda não atingiram os objetivos estipulados pela OMS, diretrizes nacionais e o *Global Plan-to-Stop TB 2011–2015* [1], o presente projeto prevê a integração dos dados do Programa de Tb do Estado de São Paulo [6,7] com dados socioeconômicos [13,14], com o intuito de melhor entender os desfechos da Tb tratada no estado, assim como a construção de um modelo de predição clínica para os desfechos da Tb.

4. **Hipótese do estudo:**

A hipótese deste estudo baseia-se na premissa de que através da análise de uma coorte de 10 anos de casos de tuberculose no Estado de São Paulo é possível a construção de um modelo de predição clínica para eventos desfavoráveis, levando-se em conta análise multi-nível contemplando aspectos do paciente, estruturais e sócio-econômicos.

5. **Objetivos dos estudo:**

a) Primário

- Desenvolver um modelo de predição clínica para identificar pacientes que iniciarão o tratamento para Tb e que são de alto risco para a falência de tratamento, abandono ou morte;

b) Secundários

- Validar o modelo desenvolvido no Estado de São Paulo e divulgar os resultados dentro do estado e seus órgãos responsáveis;

- Utilizar o modelo com o intuito de racionalizar o tratamento de Tb e otimizar a população alvo para o TDO;

- Investigar e analisar o impacto de mudanças do Programa de Tuberculose no estado, como mudanças terapêuticas e na forma de administração, ocorridas no período.

6. **Metodologia:**

a) Delineamento e métodos

Trata-se de estudo retrospectivo observacional transversal analítico.

População de Estudo

A população de estudo será constituída por pacientes com Tb, notificados no Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE) do Estado de São Paulo, residentes no estado, diagnosticados e tratados em uma das unidades básicas de saúde do estado e/ou ambulatório de referência, no período de 2004-2013.

Área de Estudo

A área de estudo será o Estado de São Paulo, com uma área de 248.223,21 Km². No ano de 2013 apresenta uma população estimada em 42.304.694 habitantes com 96% da população vivendo em área urbana. A taxa geométrica de crescimento anual da população de 2010/2013 de 0,87%, sendo 12,52% da população com 60 anos ou mais em 2013 [13].

Geograficamente o estado está dividido em 645 municípios, divididos geograficamente em 63 microrregiões e 15 mesorregiões. Quanto à distribuição para ações em saúde, o ESP segue a municipalização da mesma. Como estrutura assistencial para o Programa de Tb, o estado contempla aproximadamente 7.000 Unidades Básicas de

Saúde e 70 unidades referenciadas para Tb. A hospitalização pode ocorrer em qualquer hospital da rede pública e o estado ainda conta com 3 hospitais exclusivamente dedicados à Tb. O Programa de Tb do estado também classificou os 645 municípios em 28 regiões, chamadas Grupos de Vigilância Epidemiológica (GVE) [6,7]. Seguindo as diretrizes nacionais, da OMS, e também acordos mundiais (*The Stop TB Strategy*, for exemplo), o Estado de São Paulo definiu 78 municípios prioritários no estado [10].

Definições e Conceitos [1,9]

Definição de casos de Tb Pulmonar:

Define-se como caso de Tb indivíduos que apresentarem manifestações clínicas compatíveis com a doença, confirmados por critérios clínico-radiológicos ou bacteriológicos por meio de exame de baciloscopia de escarro e/ou cultura com isolamento de *Mycobacterium tuberculosis*, que iniciaram o tratamento no período de 2004 a 2013.

Definição de casos de Tb extra pulmonar:

Define-se como caso de Tb extra pulmonar indivíduos que apresentarem manifestações clínicas compatíveis com a doença de forma disseminadas como a miliar ou extra pulmonares (classificada de acordo com a localização: pleural, ganglionar periférica, osteoarticular, geniturinária, meningoencefálica, etc) e assim por diante, confirmados por critérios clínico-radiológicos ou bacteriológicos por meio de exame de baciloscopia e/ou cultura com isolamento de *Mycobacterium tuberculosis*, que iniciaram o tratamento no período de 2004 a 2013.

Definição de casos de Tb Multi-resistente:

Define-se como caso de TBMR indivíduos que cumprirem a definição de caso de Tb mediante diagnóstico confirmado por cultura e isolamento de cepa de *Micobacterium tuberculosis*, e teste de sensibilidade com resistência ao menos às drogas isoniazida e rifampicina.

Definição de casos de abandono:

Define-se como caso de abandono indivíduos que cumprirem a definição de caso de Tb e que depois de iniciado o tratamento deixaram de comparecer à Unidade Básica de Saúde ou Ambulatorial por mais de 30 dias consecutivos, após a data estipulada do seu retorno.

Definição de casos de retratamento pós-cura:

Define-se como caso de retratamento pós-cura indivíduos que cumprirem a definição de caso de Tb, apresentaram doença em atividade e já passaram por tratamento anterior, recebendo alta por cura, desde que a data da cura e a data do diagnóstico de recidiva não ultrapassem cinco anos. Se excederem cinco anos, o caso é considerado como “caso novo”.

Definição de casos de falência:

Define-se como caso de falência indivíduos que cumprirem a definição de caso de Tb que durante o tratamento apresentaram persistência da positividade do exame de baciloscopia de escarro (++ ou +++) ao final do 4º mês de tratamento.

Definição de casos de cura:

Define-se como caso de cura indivíduos que cumprirem a definição de caso de Tb e ao completar o tratamento obtiveram alta por cura, mediante dois exames de baciloscopia

negativas, ou quando não tiverem realizado exame de escarro por ausência de expectoração e a alta tenha sido dada com base em dados clínicos e exames complementares.

Definição de óbito por Tb:

Define-se como caso de óbito por Tb indivíduos que tiveram como causa Tb diretamente relacionada à morte no atestado de óbito.

b) Critérios de inclusão

Serão incluídos no estudo todos os pacientes com Tb, confirmados e notificados ao Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE) do Estado de São Paulo (TbWeb), diagnosticados e tratados em uma das unidades básicas de saúde do estado ou ambulatório que iniciaram o tratamento ou retratamento pós abandono ou cura no período entre 2004 e 2013.

c) Critérios de exclusão

Serão excluídos do estudo os pacientes que apresentaram mudança de diagnóstico e/ou para os quais não temos informações chaves (desfecho de tratamento/ morte). Serão excluídos doentes infectados por cepas de micobactérias não tuberculosa.

d) Variáveis de estudo

As variáveis de interesse para o estudo serão: as características sociodemográficas (sexo, idade, escolaridade, área de residência), aspectos relativos ao diagnóstico (critério

de confirmação, local do diagnóstico, intervalo entre início dos sintomas e o diagnóstico), ao tratamento (esquema terapêutico, hospitalizações, intervalo entre o diagnóstico e o início do tratamento), relativos ao serviço de saúde (tratamento supervisionado, investigação de contato, cobertura da Estratégia Saúde da Família, dados provenientes do Programa Bolsa-Família no ESP e comorbidades (HIV/AIDS, alcoolismo, diabetes e doença mental). Ademais, município, distrito, macro-região, rural, urbano, condição de moradia e índices sócio-econômicos, como o Índice Paulista de Responsabilidade Social (IPRS), coeficiente de Gini, distribuição de pobreza, produto interno bruto e renda per capita.

e) Fontes de dados

Os dados analisados na presente pesquisa terão como fontes: i) Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo para obtenção de dados relativos a casos notificados de TB no estado de São Paulo, utilizando as bases de dados TbWeb – Sistema de Vigilância da Tb, LabTb – Sistema de Vigilância Laboratorial de Tb e o ILTB – Sistema de Vigilância para Quimioprofilaxia; ii) Sistema de Informação sobre Mortalidade para obtenção de dados de mortalidade por TB como causa básica no estado de São Paulo; iii) Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE) para dados populacionais e indicadores socioeconômicos; iv) Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística para dados censitários.

O sistema TbWeb é eletrônico e permite somente uma código identificador por doente, evitando duplicidade. O ESP e seu Programa de Controle de Tb vem atingindo altas taxas de preenchimento na plataforma [11].

A pré-aceitação e compromisso do Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo - Programa de Tuberculose em fornecer a base de dados encontra-se em anexo.

f) Criação e Manejo do Banco de Dados

Serão analisados dados obtidos nas 3 bases de dados do ESP, provenientes e sob comando do Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo [6,7,11]: TbWeb, LabTb e ILTB. Através do método *linkage*, nós obteremos dados complementares de mortalidade do Programa de Aprimoramento das Informações de Mortalidade no Município de São Paulo (PRO-AIM) [15] e o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), nacional. Para dados sócio-econômicos e demográficos, a base do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [4] e o a Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE) [13].

7. Plano de análise dos dados

Dados quantitativos serão analisados quanto ao padrão de distribuição normal através de análise gráfica, com histograma de distribuição, e teste de Kolmogorov. Dados com distribuição normal serão apresentados conforme média e desvio padrão e os não-normal com mediana e interquartiles. Variáveis nominais e categóricas serão analisadas conforme padrão de distribuição em porcentagens. Variáveis contínuas serão analisadas com o teste T de Student independente se paramétrico e teste de Mann-Whitney ou Wilcoxon, se não paramétrico. Comparações com mais de dois grupos serão analisados por ANOVA para dados paramétricos e teste de Kruskal-Wallis para dados não-

paramétricos. Todas as comparações múltiplas serão corrigidas por fatores de correção, como a proposta por Bonferroni.

Para análise de fatores prognósticos, serão realizadas regressões logísticas binárias para desfechos categóricos e regressão de Cox para análises tempo-dependentes. Para análise de performance dos modelos gerados serão analisados a discriminação através da área sobre a curva ROC, escore de Brier, R-quadrado; e a calibração pelo teste de Hosmer-lemeshow e plots de calibração. Para análise de sobrevida, serão utilizados regressões de densidade de eventos no tempo, como Kaplan-Meier e regressão de Cox. Para eventos competitivos, utilizaremos o modelo de Fine and Gray.

Para efeitos no tempo e de tendência, como entre os dados há correlação temporal, utilizaremos a metodologia de Séries Temporais. Para analisar uma possível associação entre a implementação de campanhas e os desfechos, levando em conta as mudanças relacionados com o tempo, seja melhoria do cuidado geral e tendências naturais, utilizaremos a análise de Séries Temporais Interruptas (ou com regressão segmentar). Para isso, usaremos os Modelos ARIMA (autoregressivos integrados e de médias móveis). Após correta especificação, obteremos três valores de coeficiente Betta (slope) e suas respectivas significâncias. O valor de Betta 1 corresponderá ao efeito tempo por si só; Betta 2 ao efeito imediato da campanha nos desfechos maiores, como dias de VM, e, finalmente, o Betta 3, que representará o efeito da campanha a longo prazo após sua implementação. Para o Modelo ARIMA, checaremos suas suposições de Estacionariedade da Série Temporal, através da análise gráfica dos plots de Autocorrelação e através dos testes de Unit of Root. Para variáveis de dados inteiros no tempo, usaremos a Regressão de Poisson. Checaremos que não haja “*overdispersão*” e a suposição de que a médias e a variâncias sejam semelhantes.

Para melhor modelagem matemática, utilizaremos análises com o método de cluster e/ou modelos hierárquicos multi-nível, considerando assim fatores do município, macro-regional e individual de cada doente. Para melhor análise e estimação dos parâmetros e intervalos de confiança, uma análise com o método de bootstrapping com 1.000 ou mais repetições poderá ser realizada.

Todos os testes serão conduzidos nos programas R versão 3.0.1, STAT versão 12.0 e SPSS versão 19.0. Os valores assumidos serão significativos com $P < 0.05$ e duas caudas.

a) Cálculo de amostra

O estado de São Paulo tem atualmente uma incidência de 18.000 a 20.000 casos novos de Tb no estado por ano. Sendo assim, esperamos para a coorte de 10 anos uma amostra de 180.000 a 200.000 casos. Aliado a isso, a mortalidade por Tb no estado é 2%. Dado o tempo de 10 anos, esperamos que o número de eventos seja suficiente para o objetivo primário, respeitando 10 eventos por variável no modelo e permitindo ainda divisão da amostra para validação e update do modelo.

8. Limitações do estudo:

Entre as limitações do estudo devemos salientar: 1) o preenchimento incompleto dos dados individuais e de residência que constam na ficha de notificação que poderão causar perda de casos; 2) dificuldades relacionadas com o sistema de notificação, pois a completude dos dados não ocorre em tempo real; 3) vieses associados a todo estudo retrospectivo.

9. **Aspectos Éticos da Pesquisa:**

A pesquisa observará as recomendações da Resolução nº 466/2012 de 12/12/12 do Conselho Nacional de Saúde para Pesquisa Científica em Seres Humanos. Este projeto será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

10. **Riscos e Benefícios Esperados:**

Trata-se de um estudo observacional, tipo registro, desenvolvido com dados secundário, portanto, os pesquisadores não terão nenhuma ingerência sobre o manejo dos pacientes ou no processo de decisão. Não ocorrerá nenhuma intervenção, tanto terapêutica, quanto diagnóstica, ou entrevista, com os pacientes, sendo que todos os dados são provenientes da análise de dados secundários, referentes às informações de rotina da vigilância da Tb incluindo dados clínico-epidemiológicos e de laboratório. Todos os dados de identificação serão mantidos em sigilo. Não há alteração da rotina de atendimento, inclusão de novas práticas, exames médicos ou procedimentos distintos daqueles normalmente realizados no tratamento dos pacientes para fins deste estudo. Dessa forma, não há riscos previstos para o paciente uma vez que se trata de estudo puramente observacional.

Com relação aos resultados, buscar-se-á o desenvolvimento de um melhor entendimento da doença e suas consequências no ESP. Obter resultados que sirvam de subsídios para o aprimoramento do tratamento da Tb no ESP e por consequente no Brasil. Conhecer os fatores associados que levaram aos desfechos, respeitando fatores hierárquicos no estado, e programas implementados no período.

Aspectos Bio-Éticos

O protocolo e outros documentos aplicáveis serão submetidos à avaliação pelo comitê de ética em pesquisa envolvendo seres humanos. Aos pacientes incluídos na análise não será solicitada a concessão de termo de consentimento específico, visto que as informações referentes a análise do estudo estão contidas em um banco de dados sigiloso utilizado para fins de vigilância, conforme descrito acima. A confidencialidade dos dados será seguida conforme previsto nas normas que regulamentam pesquisa clínica no Brasil. Desta forma todos os dados do estudo estão armazenados em base de dados eletrônica e serão analisados sem necessidade de contato direto com o paciente. Este estudo será conduzido em conformidade com as resoluções nacionais e internacionais como Declaração de Helsinque, Resolução CNS196/96 e todas suas complementares do CNS/MS, Guia de Boa Prática Clínica do ICH, 1996, Documento das Américas de 2005.

11. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Pela natureza e desenho do nosso estudo, sendo sem intervenção, sem risco adicional ao paciente, não sendo realizado nada além da rotina de cuidado diário, solicitamos dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Nenhum dado de identificação pessoal dos pacientes será disponível e/ou utilizado. Nosso estudo baseia-se em um processo epidemiológico populacional, quando amostras ou outros elementos de impacto individual não serão utilizados.

Não prevemos nenhum risco para os pacientes em estudo, por se tratar de um levantamento de informações arquivadas sobre pacientes que já tiveram desfecho. Toda investigação seguirá padrões de anonimato e a publicação dos resultados seguirá as normas éticas da prática científica.

Tendo em vista o caráter do estudo, ou seja, um levantamento anônimo de informações proveniente de um banco de dados construído com finalidade gerencial, julgamos não ser necessário a aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Os autores assumirão o compromisso de garantir a privacidade das informações e o anonimato dos sujeitos, utilizando-se os dados assim obtidos exclusivamente para os propósitos desta pesquisa.

12. Plano de Trabalho e Cronograma de Execução

Especificação das Etapas	1º Ano	2º Ano
Atualização Revisão Bibliográfica	X	X
Coleta dos Dados	X	
Criação do Banco de Dados	X	X
Análise dos Dados		X
Redação		X
Elaboração Relatório de Pesquisa		X
Redação do Artigo		X

"Será validado após aprovação do Comitê de Ética"

13. Referências

1. Global Tuberculosis Report 2013 World Health Organization. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. Ministério da Saúde Brasil: Boletim Epidemiológico Secretaria de Vigilância em Saúde. http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/index.cfm?portal=pagina.visualizarTexto&codConteudo=10231&codModuloArea=783&chamada=boletim-epidemiologico-tuberculose-_2013.
3. Brazilian Institute of Geography and Statistics. Demographic census 2010. Brazil. Accessed 15 nov. Available at: <http://www.ibge.gov.br>.
4. Brazilian Institute of Geography and Statistics. Demographic census 2010. Sao Paulo State. Accessed 15 nov. Available at: <http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=sp>.
5. Brazilian Institute of Geography and Statistics. Sao Paulo State. Poverty. Accessed 15 nov. Available at: <http://www.ibge.gov.br/estadosat/temas.php?sigla=sp&tema=mapapobreza2003>.
6. Center for Disease Control of the City of São Paulo (CCD). Tuberculosis Division. Accessed 15 nov. Available at: <http://www.cve.saude.sp.gov.br/tuberculose/>
7. Center for Disease Control of the City of São Paulo (CCD). Tuberculosis Division. Website for Tuberculosis Situation in the state. Accessed 15 nov. Available at: <http://tuberculosesp.cealag.com.br/>
8. Rodrigues LC, Barreto M, Kramer M, Barradas Barata Rde C. Brazilian response to tuberculosis: context, challenges and perspectives. *Rev Saude Publica*. 2007 Sep;41 Suppl 1:1-3. PubMed PMID: 18038084.
9. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. Available at: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_de_recomendacoes_tb.pdf
10. Pinto VS, Paulo RAC, Jr Parron, M. [Atenção suplementar nos municípios prioritários do Estado de São Paulo para pacientes em tratamento supervisionado da tuberculose]. *Bol Pneumol Sanit* 2006; 14 (3): 159-166.
11. Galesi VM. Data on tuberculosis in the state of São Paulo, Brazil. *Rev Saude Publica*. 2007 Sep;41 Suppl 1:121. PubMed PMID: 18038100.
13. SEADE (Sao Paulo Foundation for Data Analysis). Available at:

<http://www.seade.gov.br>

14. de Alencar Ximenes RA, de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque M, Souza WV, Montarroyos UR, Diniz GT, Luna CF, Rodrigues LC. Is it better to be rich in a poor area or poor in a rich area? A multilevel analysis of a case-control study of social determinants of tuberculosis. *Int J Epidemiol.* 2009 Oct;38(5):1285-96. doi: 10.1093/ije/dyp224. PubMed PMID: 19656772; PubMed Central PMCID: PMC2755128.
15. Lindoso AA, Waldman EA, Komatsu NK, Figueiredo SM, Taniguchi M, Rodrigues LC. Profile of tuberculosis patients progressing to death, city of São Paulo, Brazil, 2002. *Rev Saude Publica.* 2008 Oct;42(5):805-12. English, Portuguese. PubMed PMID: 18833381.

Anexo B - Aprovação das Comissões de Ética



APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de **03/09/2014**, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **270/14** intitulado: **"TUBERCULOSE NO ESTADO DE SÃO PAULO: EPIDEMIOLOGIA, DESFECHOS E A CRIAÇÃO DE UM MODELO DE PREDIÇÃO CLÍNICA"** apresentado pela **COMISSÃO CIENTÍFICA DO INCOR**.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12).

Pesquisador (a) Responsável: Prof. Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho
Pesquisador (a) Executante: Otavio Tavares Ranzani

CEP-FMUSP, 05 de Setembro de 2014.

Prof. Dr. Paulo Eurípedes Marchiori
Vice-Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Tuberculose no Estado de São Paulo: Epidemiologia, Desfechos e a Criação de um Modelo de Predição Clínica

Pesquisador: CARLOS ROBERTO RIBEIRO DE CARVALHO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 34701114.2.0000.0065

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 778.654

Data da Relatoria: 20/08/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto retrospectivo para avaliação do tratamento da tuberculose na rede pública estadual, baseado em informações disponíveis e integradas.

Objetivo da Pesquisa:

Descobrir os fatores envolvidos na falha terapêutica da tuberculose no sistema pública de saúde.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Elaboração de intervenções que visem minimizar o risco de abandono terapêutico da tuberculose.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Muito adequada

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Dispensado o TCLE

Recomendações:

nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

nenhuma

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 775.654

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado

SAO PAULO, 04 de Setembro de 2014

Assinado por:
Paulo Euripedes Marchiori
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

London School of Hygiene & Tropical Medicine
 Keppel Street, London WC1E 7HT
 United Kingdom
 Switchboard: +44 (0)20 7636 8636
www.lshtm.ac.uk



MSc Research Ethics Committee

Mr [REDACTED]
 MSc Student
 MSc MSc Course
 LSHTM

5 May 2015

Dear [REDACTED]

Study Title: The impact of vulnerable conditions on tuberculosis treatment in Sao Paulo State, Brazil: a high-burden country with low resistance and HIV prevalence's

LSHTM MSc Ethics Ref: 9754

Thank you for your application for the above MSc research project, which has now been considered by the MSc Research Ethics Committee.

Confirmation of ethical opinion

On behalf of the Committee, I am pleased to confirm a favourable ethical opinion for the above research on the basis described in the application (CARE) form, and supporting documentation, subject to the conditions specified below.

Conditions of the favourable opinion

Approval is contingent on local ethical approval having been received, where relevant. It is the responsibility of the student and their supervisor to ensure appropriate local ethical approval is in place before a study commences (ie if you indicated this in question 40, local approval is required). Please forward confirmation of local ethics approval as soon as it is received.

Approved documents

The final list of documents reviewed and approved by the Committee is as follows:

Document Type	File Name	Date	Version
Local Approval	SaoPauloHealthSecretaryauthorization	21/05/2014	First
Local Approval	[REDACTED] Ethics in Human Research in Brazil	17/06/2014	Original
Local Approval	Local_EthicalCommitteeApproval	20/08/2014	Original
Investigator CV	[REDACTED]	30/03/2015	First

After ethical review

Any subsequent changes to the application must be submitted to the Committee via an Amendment form on the ethics online applications website: <http://eo.lshtm.ac.uk>.

Yours sincerely,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Cicely Marston'.

Dr Cicely Marston
 Chair

MScEthics@lshtm.ac.uk
<http://www.lshtm.ac.uk/ethics>

Improving health worldwide

Anexo C - Histórico de variáveis disponíveis no TbWeb de 2004 a 2013 e suas modificações

Variável	Ano										
	Todos	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Estrutural (GVE, UBS, etc)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Data de notificação, tratamento, fim de tratamento	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Demográficos											
Idade	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Gênero	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Escolaridade	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Raça	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
País de nascimento						X	X	X	X	X	X
Comorbidades / Vulnerabilidade											
Uso de álcool	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Status HIV	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Diabetes mellitus	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Doença mental	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ocupação	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Tipo de moradia (Sistema prisional, albergue, etc)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Uso de drogas						X	X	X	X	X	X
Imunossupressão não-HIV							X	X	X	X	X
Tabagismo									X	X	X
Diagnóstico											
Lugar	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Tipo de caso	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Status Microbiologia	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Escarro / Cultura / Biópsia	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Raio-X de Torax / Não-Torácico		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Forma clínica		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Tratamento											
Esquema de drogas		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
TDO (ofertado, número de doses, etc)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Outcomes											
Escarro no Segundo mês	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Status mensal de desfecho	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Escarro mensal	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Desfecho final	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Escarro ao final	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

LEGENDA:

PRESENTE

MELHORADO

MODIFICADO

8 REFERÊNCIAS

1. World Health Organization-WHO. *Global tuberculosis report 2017*. Geneva 2017. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259366/9789241565516-eng.pdf>>. Acesso em: 3 fev 2018.
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Censo demográfico 2015*. Brasil. Acessado em 15 nov. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/>. Acesso em: 15 nov 2018.
3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estado de São Paulo. *Pobreza*. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/estadosat/temas.php?sigla=sp&tema=mapapobreza2003>>. Acesso em: 15 nov 2017.
4. São Paulo. Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados - SEADE. *Índice Paulista de Vulnerabilidade Social, IPVS 2010 - Metodologia*. Disponível em: <<http://indices-ilp.al.sp.gov.br/view/pdf/ipvs/metodologia.pdf>>. Acesso em: 3 out 2017.
5. São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde. *CVE - Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac"*. Disponível em: <<http://www.saude.sp.gov.br/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica-prof.-alexandre-vranjac/areas-de-vigilancia/tuberculose/>>. Acesso em: 2 fev 2018.

6. Secretaria de Estado da Saúde. *CVE - Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Sala de Situação da Tuberculose*. Disponível em: <<http://www.saude.sp.gov.br/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica-prof.-alexandre-vranjac/areas-de-vigilancia/tuberculose/sala-de-situacao>>. Acesso em: 16 out 2016.
7. Rodrigues L, Barreto M, Kramer M, Barradas Barata Rde C. Brazilian response to tuberculosis: context, challenges and perspectives. *Rev Saude Publica*. 2007;41(Suppl 1):1-3.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil*. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_de_recomendacoes_tb.pdf>. Acesso em: 2 fev 2018
9. Ranzani OT, Carvalho CR, Waldman EA, Rodrigues LC. The impact of being homeless on the unsuccessful outcome of treatment of pulmonary TB in Sao Paulo State, Brazil. *BMC Med*. 2016;14:41.
10. Martinez VN, Komatsu NK, De Figueredo SM, Waldman EA. Equity in health: tuberculosis in the Bolivian immigrant community of Sao Paulo, Brazil. *Trop Med Int Health*. 2012;17(11):1417-24.
11. Pinto VS, Paula RACd, Parron Jr M. Atenção suplementar nos municípios prioritários do Estado de São Paulo para pacientes em tratamento supervisionado da tuberculose. *Bol Pneumol Sanit*. 2006;14(3):111-2.

12. Hargreaves JR, Boccia D, Evans CA, Adato M, Petticrew M, Porter JD. The social determinants of tuberculosis: from evidence to action. *Am J Public Health*. 2011;101(4):654-62.
13. McKeown T. *The modern rise of population*. London: Arnold; 1976. 168 p.
14. Tanimura T, Jaramillo E, Weil D, Raviglione M, Lonnroth K. Financial burden for tuberculosis patients in low- and middle-income countries: a systematic review. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1763-75.
15. Wingfield T, Boccia D, Tovar M, Gavino A, Zevallos K, Montoya R, Lönnroth K, Evans CA. Defining catastrophic costs and comparing their importance for adverse tuberculosis outcome with multi-drug resistance: a prospective cohort study, Peru. *PLoS Med*. 2014;11(7):e1001675.
16. Boccia D, Evans CA. A new era for global tuberculosis control. *Lancet*. 2011;378(9799):1293.
17. Boccia D, Hargreaves J, Lönnroth K, Jaramillo E, Weiss J, Uplekar M, Porter JDH, Evans CA. Cash transfer and microfinance interventions for tuberculosis control: review of the impact evidence and policy implications. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(Suppl 2):S37-49.
18. World Health Organization-WHO. *Global tuberculosis report 2015*. Geneva 2015. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf?ua=1>. Acesso em: 4 fev 2018

19. Divisão de Tuberculose - Centro de Vigilância Epidemiológica Prof Alexandre Vranjac Coordenadoria de Controle de Doencas Secretaria de Estado da Saude. Changes in tuberculosis treatment. *Rev Saude Publica*. 2010;44(1):197-9.
20. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, Ginsberg A, Swaminathan S, Spigelman M, Getahun H, Menzies D, Raviglione M. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Oct 27;2:16076.
21. Cantalice Filho JP. Food baskets given to tuberculosis patients at a primary health care clinic in the city of Duque de Caxias, Brazil: effect on treatment outcomes. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):992-7.
22. Torrens AW, Rasella D, Boccia D, Maciel EL, Nery JS, Olson ZD, Barreira DC, Sanchez MN. Effectiveness of a conditional cash transfer programme on TB cure rate: a retrospective cohort study in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2016;110(3):199-206.
23. Nery JS, Pereira SM, Rasella D, Penna ML, Aquino R, Rodrigues LC, Barreto ML, Penna GO. Effect of the Brazilian conditional cash transfer and primary health care programs on the new case detection rate of leprosy. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(11):e3357.
24. Galesi VM. Data on tuberculosis in the state of São Paulo, Brazil. *Rev Saude Publica*. 2007;41(Suppl 1):121.
25. Ditah IC, Reacher M, Palmer C, Watson JM, Innes J, Kruijshaar ME, Luma HN, Abubakar I. Monitoring tuberculosis treatment outcome: analysis of national surveillance data from a clinical perspective. *Thorax*. 2008;63(5):440-6.

26. Waitt CJ, Squire SB. A systematic review of risk factors for death in adults during and after tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(7):871-85.
27. Brasil PE, Braga JU. Meta-analysis of factors related to health services that predict treatment default by tuberculosis patients. *Cad Saude Publica*. 2008;24(Suppl 4):s485-502.
28. Oliveira LG, Natal S, Camacho LA. Analysis of the implementation of the Tuberculosis Control Program in Brazilian prisons. *Cad Saude Publica*. 2015;31(3):543-54.
29. Dara M, Acosta CD, Melchers NV, Al-Darraji HA, Chorgoliani D, Reyes H, Centis R, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Chadha SS, Migliori GB. Tuberculosis control in prisons: current situation and research gaps. *Int J Infect Dis*. 2015;32:111-7.
30. Schwitters A, Kaggwa M, Omiel P, Nagadya G, Kisa N, Dalal S. Tuberculosis incidence and treatment completion among Ugandan prison inmates. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(7):781-6.
31. Ribeiro Macedo L, Reis-Santos B, Riley LW, Maciel EL. Treatment outcomes of tuberculosis patients in Brazilian prisons: a polytomous regression analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(11):1427-34.
32. Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K, Ottmani SE, Goonesekera SD, Murray MB. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. *BMC Med*. 2011;9:81.

33. Chopra S, Siwatch S, Aggarwal N, Sikka P, Suri V. Pregnancy outcomes in women with tuberculosis: a 10-year experience from an Indian tertiary care hospital. *Trop Doct*. 2017;47(2):104-9.
34. El-Messidi A, Czuzoj-Shulman N, Spence AR, Abenhaim HA. Medical and obstetric outcomes among pregnant women with tuberculosis: a population-based study of 7.8 million births. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 ;215(6):797.e1-797.e6.
35. Sugarman J, Colvin C, Moran AC, Oxlade O. Tuberculosis in pregnancy: an estimate of the global burden of disease. *Lancet Glob Health*. 2014;2(12):e710-6.
36. Shewade HD, Jeyashree K, Mahajan P, Shah AN, Kirubakaran R, Rao R, Kumar AMV. Effect of glycemic control and type of diabetes treatment on unsuccessful TB treatment outcomes among people with TB-Diabetes: a systematic review. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186697.
37. Reis-Santos B, Locatelli R, Horta BL, Faerstein E, Sanchez MN, Riley LW, Maciel EL. Socio-demographic and clinical differences in subjects with tuberculosis with and without diabetes mellitus in Brazil--a multivariate analysis. *PLoS One*. 2013;8(4):e62604.
38. Jimenez-Corona ME, Cruz-Hervert LP, Garcia-Garcia L, Ferreyra-Reyes L, Delgado-Sanchez G, Bobadilla-Del-Valle M, Delgado-Sánchez G, Bobadilla-Del-Valle M, Canizales-Quintero S, Ferreira-Guerrero E, Báez-Saldaña R, Téllez-Vázquez N, Montero-Campos R, Mongua-Rodriguez N, Martínez-Gamboa RA, Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-León A. Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. *Thorax*. 2013;68(3):214-20.

39. Sanghani RN, Udwardia ZF. The association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. *Thorax*. 2013;68(3):202-3.
40. Dos Santos Feltrin AF, Vendramini SH, Neto FC, de Vecchi Correa AP, Werneck AL, Dos Santos Sasaki NS, et al. Death in patients with tuberculosis and diabetes: Associated factors. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;120:111-6.
41. Leung CC, Yew WW, Chan CK, Chang KC, Law WS, Lee SN, Tai LB, Leung EC, Au RK, Huang SS, Tam CM. Smoking adversely affects treatment response, outcome and relapse in tuberculosis. *Eur Respir J*. 2015;45(3):738-45.
42. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, Chaisson LH, Chaisson RE, Daley CL, Grzemska M, Higashi JM, Ho CS, Hopewell PC, Keshavjee SA, Lienhardt C, Menzies R, Merrifield C, Narita M, O'Brien R, Peloquin CA, Raftery A, Saukkonen J, Schaaf HS, Sotgiu G, Starke JR, Migliori GB, Vernon A. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(7):e147-e195.
43. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, von Reyn CF. Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2013;368(8):745-55.
44. Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. *Lancet*. 2011;378(9785):57-72.
45. Shandera WX, Merchant O. The inconsistent definitions used for tuberculosis in the medical literature. *Int J Mycobacteriol*. 2015;4(2):158-60.

46. Webster AS, Shandera WX. The extrapulmonary dissemination of tuberculosis: A meta-analysis. *Int J Mycobacteriol.* 2014;3(1):9-16.
47. Sreeramareddy CT, Panduru KV, Menten J, Van den Ende J. Time delays in diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review of literature. *BMC Infect Dis.* 2009;9:91.
48. Storla DG, Yimer S, Bjune GA. A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *BMC Public Health.* 2008;8:15.
49. Gadoev J, Asadov D, Tillashaykhov M, Tayler-Smith K, Isaakidis P, Dadu A, de Colombani P, Gudmund Hinderaker S, Parpieva N, Ulmasova D, Jalolov A, Hamraev A, Ali E, Boom Mv, Hammerich A, Gozalov O, Dara M. Factors associated with unfavorable treatment outcomes in new and previously treated tb patients in Uzbekistan: a five year countrywide study. *PLoS One.* 2015;10(6):e0128907.
50. Karumbi J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;5:CD003343.
51. Wright CM, Westerkamp L, Korver S, Dobler CC. Community-based directly observed therapy (DOT) versus clinic DOT for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis of comparative effectiveness. *BMC Infect Dis.* 2015;15:210.
52. Obermeyer Z, Abbott-Klafter J, Murray CJL. Has the DOTS strategy improved case finding or treatment success? An empirical assessment. *PLoS ONE.* 2008;3(3):e1721.

53. Rudgard WE, Evans CA, Sweeney S, Wingfield T, Lonnoth K, Barreira D, Boccia D. Comparison of two cash transfer strategies to prevent catastrophic costs for poor tuberculosis-affected households in low- and middle-income countries: An economic modelling study. *PLoS Med.* 2017;14(11):e1002418.
54. Marx FM, Dunbar R, Hesseling AC, Enarson DA, Fielding K, Beyers N. Increased risk of default among previously treated tuberculosis cases in the Western Cape Province, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(8):1059-65.
55. van den Hof S, Borgdorff MW. Elevated mortality after successful tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20(1):2.
56. Shuldiner J, Leventhal A, Chemtob D, Mor Z. Mortality after anti-tuberculosis treatment completion: results of long-term follow-up. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20(1):43-8.
57. Floe A, Hilberg O, Wejse C, Ibsen R, Lokke A. Comorbidities, mortality and causes of death among patients with tuberculosis in Denmark 1998-2010: a nationwide, register-based case-control study. *Thorax.* 2018;73(1):70-7.
58. Miller TL, Wilson FA, Pang JW, Beavers S, Hoger S, Sharnprapai S, Pagaoa M, Katz DJ, Weis SE. Mortality hazard and survival after tuberculosis treatment. *Am J Public Health.* 2015;105(5):930-7.
59. Millet JP, Orcau A, Rius C, Casals M, de Olalla PG, Moreno A, Nelson JL, Caylà JA; Barcelona Tuberculosis Working Group. Predictors of death among patients who completed tuberculosis treatment: a population-based cohort study. *PLoS One.* 2011;6(9):e25315.

60. da Silva Escada RO, Velasque L, Ribeiro SR, Cardoso SW, Marins LMS, Grinsztejn E, da Silva Lourenço MC, Grinsztejn B, Veloso VG. Mortality in patients with HIV-1 and tuberculosis co-infection in Rio de Janeiro, Brazil - associated factors and causes of death. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):373.
61. Kolappan C, Subramani R, Karunakaran K, Narayanan PR. Mortality of tuberculosis patients in Chennai, India. *Bull World Health Organ.* 2006;84(7):555-60.
62. Santo AH, Pinheiro CE, Jordani MS. Multiple-causes-of-death related to tuberculosis in the State of Sao Paulo, Brazil, 1998. *Rev Saude Publica.* 2003;37(6):714-21.
63. Lindoso AA, Waldman EA, Komatsu NK, Figueiredo SM, Taniguchi M, Rodrigues LC. Profile of tuberculosis patients progressing to death, city of São Paulo, Brazil, 2002. *Rev Saude Publica.* 2008;42(5):805-12.
64. Rocha MS, Oliveira GPd, Aguiar FP, Saraceni V, Pinheiro RS. Do que morrem os pacientes com tuberculose: causas múltiplas de morte de uma coorte de casos notificados e uma proposta de investigação de causas presumíveis. *Cad Saude Pública.* 2015;31:709-21.
65. Frick M, von Delft D, Kumar B. End stigmatizing language in tuberculosis research and practice. *BMJ.* 2015;350:h1479.
66. São Paulo. Fundação Sistema Estadual - DEADE. *Indicadores do Estado de São Paulo.* Disponível em: <<http://www.seade.gov.br/>>. Acesso em: 20 set 2017.

-
67. World Health Organization-WHO. *Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision (updated December 2014)*. WHO Publications. 2013:1-47.
 68. Sayers A, Ben-Shlomo Y, Blom AW, Steele F. Probabilistic record linkage. *Int J Epidemiol*. 2016;45(3):954-64.
 69. Oliveira GPd, Pinheiro RS, Coeli CM, Barreira D, Codenotti SB. Uso do sistema de informação sobre mortalidade para identificar subnotificação de casos de tuberculose no Brasil. *Rev Bras Epidemiol*. 2012;15:468-77.
 70. Bartholomay P, Oliveira GPd, Pinheiro RS, Vasconcelos AMN. Melhoria da qualidade das informações sobre tuberculose a partir do relacionamento entre bases de dados. *Cad Saúde Pública*. 2014;30:2459-70.
 71. Collaborators GBDCoD. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1151-210.
 72. Morais TCAd, Monteiro PS. Conceitos de vulnerabilidade humana e integridade individual para a bioética. *Rev Biotet*. 2017;25:311-9.
 73. Monteiro SRRP. O marco conceitual da vulnerabilidade social. *Sociedade em Debate*. 2011;17(2):29-40.
 74. Sharma SK, Mohan A, Sharma A, Mitra DK. Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(7):415-30.

75. Vasankari T, Liippo K, Tala E. Overt and cryptic miliary tuberculosis misdiagnosed until autopsy. *Scand J Infect Dis*. 2003;35(11-12):794-6.
76. Kwong JS, Carignan S, Kang EY, Muller NL, FitzGerald JM. Miliary tuberculosis. Diagnostic accuracy of chest radiography. *Chest*. 1996;110(2):339-42.
77. Sandgren A, Hollo V, van der Werf MJ. Extrapulmonary tuberculosis in the European Union and European Economic Area, 2002 to 2011. *Euro Surveill*. 2013;18(12).
78. U.S. Department of Health and Human Services - Centers for Disease Control and Prevention - CDC. *Reported tuberculosis in the United States, 2014*. Atlanta, GA: Division of Tuberculosis Elimination; 2015. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/tb/statistics/reports/2014/pdfs/tb-surveillance-2014-report.pdf>>. Acesso em: 3 fev 2018.
79. Public Health England - PHE. *Tuberculosis in England 2017 report*. 2017. Disponível em: <https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/686185/TB_Annual_Report_2017_v1.1.pdf>. Acesso em: 7 fev 2018.
80. World Health Organization-WHO. *Frequently asked questions (FAQ). Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision (updated December 2014)*. 2013 [Disponível em: <http://www.who.int/tb/publications/definitions_faq/en/ - epoutcomes>. Acesso em: 7 fev 2018.

81. Requena-Mendez A, Aldasoro E, Munoz J, Moore DA. Robust and Reproducible Quantification of the Extent of Chest Radiographic Abnormalities (And It's Free!). *PLoS One*. 2015;10(5):e0128044.
82. McNerney R, Maeurer M, Abubakar I, Marais B, McHugh TD, Ford N, Weyer K, Lawn S, Grobusch MP, Memish Z, Squire SB, Pantaleo G, Chakaya J, Casenghi M, Migliori GB, Mwaba P, Zijenah L, Hoelscher M, Cox H, Swaminathan S, Kim PS, Schito M, Harari A, Bates M, Schwank S, O'Grady J, Pletschette M, Ditui L, Atun R, Zumla A. Tuberculosis diagnostics and biomarkers: needs, challenges, recent advances, and opportunities. *J Infect Dis*. 2012;205 Suppl 2:S147-58.
83. Miller AC, Polgreen LA, Cavanaugh JE, Hornick DB, Polgreen PM. Missed opportunities to diagnose tuberculosis are common among hospitalized patients and patients seen in emergency departments. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2(4):ofv171.
84. Long R, Zielinski M, Kunimoto D, Manfreda J. The emergency department is a determinant point of contact of tuberculosis patients prior to diagnosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6(4):332-9.
85. Almeida CP, Skupien EC, Silva DR. Health care seeking behavior and patient delay in tuberculosis diagnosis. *Cad Saude Publica*. 2015;31(2):321-30.
86. Paula Rd, Lefevre F, Lefevre AMC, Galesi VMN, Schoeps D. Why do tuberculosis patients look for urgency and emergency unities for diagnosis: a study on social representation. *Rev Bras Epidemiol*. 2014;17:600-14.

-
87. Deponti GN, Silva DR, Coelho AC, Muller AM, Dalcin Pde T. Delayed diagnosis and associated factors among new pulmonary tuberculosis patients diagnosed at the emergency department of a tertiary care hospital in Porto Alegre, South Brazil: a prospective patient recruitment study. *BMC Infect Dis.* 2013;13:538.
88. Perrechi MC, Ribeiro SA. Tuberculosis treatment: integration between hospitals and public health care clinics in the city of Sao Paulo, Brazil. *J Bras Pneumol.* 2009;35(11):1100-6.
89. Bartholomay P, Pelissari DM, de Araujo WN, Yadon ZE, Heldal E. Quality of tuberculosis care at different levels of health care in Brazil in 2013. *Rev Panam Salud Publica.* 2016;39(1):3-11.
90. Brasil. Ministério do Desenvolvimento Social e Agrário. *Relatórios de Informações Sociais: Bolsa Família e Cadastro Único, Estado de São Paulo.* 2018. Disponível em: <<https://aplicacoes.mds.gov.br/sagi/RIV3/geral/index.php?relatorio=153>>. Acesso em: 4 mar 2018.
91. Venturini L. Bolsa família tem ‘boom’ em São Paulo, mas índice de cobertura ainda é baixo. *Estadão.* São Paulo. Publicado em 25 de dezembro de 2013. Disponível em: <<http://politica.estadao.com.br/noticias/eleicoes,bolsa-familia-tem-boom-em-sao-paulo-mas-indice-de-cobertura-ainda-e-baixo-imp-,1112232>>. Acesso em: 3 fev 2018.

92. Brasil. Ministério do Desenvolvimento Social. *Baixada Santista realiza mobilização para planseq bolsa família*. Disponível em: <<http://www.mds.gov.br/saladeimprensa/noticias/2009/janeiro/baixada-santista-sp-realiza-mobilizacao-para-o-planseq-bolsa-familia>>. Acesso em: 4 mar 2018.
93. Albuquerque MF, Alves DN, Bresani Salvi CC, Batista JD, Ximenes RA, Miranda-Filho DB, Melo HR, Maruza M, Montarroyos UR. Predictors of immunodeficiency-related death in a cohort of low-income people living with HIV: a competing risks survival analysis. *Epidemiol Infect.* 2017;145(5):914-24.
94. Kazempour-Dizaji M, Kazemnejad A, Tabarsi P, Zayeri F. Estimation of Ten-Year Survival of Patients with Pulmonary Tuberculosis Based on the Competing Risks Model in Iran. *Tanaffos.* 2016;15(1):37-43.
95. Creswell J, Raviglione M, Ottmani S, Migliori GB, Uplekar M, Blanc L, Sotgiu G, Lönnroth K. Tuberculosis and noncommunicable diseases: neglected links and missed opportunities. *Eur Respir J.* 2011;37(5):1269-82.
96. Ajagbe OB, Kabir Z, O'Connor T. Survival analysis of adult tuberculosis disease. *PLoS One.* 2014;9(11):e112838.
97. Santos LAR, Fukasawa S, Galesi VMN. Alguns aspectos epidemiológicos do controle da tuberculose no Estado de São Paulo. *BE CVE.* 2012;2(11):177-88. Disponível em: <<http://portal.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/publicacoes/e-becve/bol1112.pdf>>. Acesso em: 15 fev 2018.

98. Bourdillon PM, Goncalves CC, Pelissari DM, Arakaki-Sanchez D, Ko AI, Croda J, Andrews JR. Increase in Tuberculosis Cases among Prisoners, Brazil, 2009-2014(1). *Emerg Infect Dis.* 2017;23(3):496-9.
99. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med.* 2004;351(25):2611-8.
100. Torrens A, Bartholomay P, Silva S, Khogali M, Verdonck K, Bissell K. HIV testing, antiretroviral therapy, and treatment outcomes in new cases of tuberculosis in Brazil, 2011. *Rev Panam Salud Publica.* 2016;39(1):26-31.