

Situação epidemiológica dos casos de coinfeção TB – HIV na Baixada Santista entre 2006 e 2016

Epidemiological situation of TB – HIV co-infection in Baixada Santista between 2006 and 2016

Situación epidemiológica de los casos de coinfección TB – HIV en Baixada Santista entre 2006 y 2016

Recebido: 01/01/2022 | Revisado: 07/01/2022 | Aceito: 12/01/2022 | Publicado: 14/01/2022

Matheus Budahazi Jardine

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6041-406X>

Centro Universitário Lusiada, Brasil

E-mail: matheusbudahazi@gmail.com

João Guilherme Saenz Carneiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2397-7802>

Centro Universitário Lusiada, Brasil

E-mail: jgsc13@gmail.com

Lucca Moreira Lopes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2770-2198>

Centro Universitário Lusiada, Brasil

E-mail: lopeslucca015@hotmail.com

Hugo Garcia Fortunato

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0179-1516>

Centro Universitário Lusiada, Brasil

E-mail: hgfortunato@gmail.com

Marcos Montani Caseiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2950-4299>

Centro Universitário Lusiada, Brasil

E-mail: mcaseiro@uol.com

Resumo

Realizar uma análise do HIV como fator de risco para o desfecho óbito em pacientes coinfectados por Tuberculose no município de Santos – SP entre 2006 e 2016. Estudo com delineamento retrospectivo composto por 18850 casos de Tuberculose notificados na Baixada Santista entre 2006 e 2016. Realizar uma análise do HIV como fator de risco para o desfecho óbito em pacientes coinfectados por Tuberculose no município de Santos – SP entre 2006 e 2016. A base de dados foi obtida junto ao Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo (CVE-SP). Durante o período de estudo, foram notificados 1984 casos de coinfeção TB/HIV, representando 12,8% da amostra total (15488). Dos casos de coinfeção, 35,3% eram de pacientes do sexo feminino e 64,7% do sexo masculino, sendo que a variável gênero não apresentou associação estatisticamente significativa com a variável HIV ($p=0,097$). Tivemos uma predominância de casos de coinfeção HIV/TB nos pacientes entre 30 – 50 anos, estes respondem por 65,9% dos pacientes com a co-infecção. observamos que 17,4% dos pacientes abandonaram o tratamento antes do término e que a taxa de cura foi de 55,6% para essa população; As variáveis desfecho e HIV apresentaram associação estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Concluímos que não houve associação estatística significativa entre a coinfeção TB/HIV e gênero. As variáveis faixa etária, abandono de tratamento e cura apresentaram significância estatística quando avaliadas através de testes estatísticos. A taxa de mortalidade, assim como a taxa de abandono de tratamento foram proporcionalmente maiores naqueles pacientes coinfectados por TB/HIV quando comparados aos pacientes infectados apenas pela Tuberculose.

Palavras-chave: Tuberculose; HIV; Epidemiologia; Coinfeção.

Abstract

To perform an analysis of HIV as a risk factor for the outcome of death in patients co-infected with Tuberculosis in the city of Santos – SP between 2006 and 2016. Study with a retrospective design comprising 18850 cases of Tuberculosis reported in Baixada Santista between 2006 and 2016. To perform an analysis of HIV as a risk factor for the outcome of death in patients co-infected with Tuberculosis in the city of Santos – SP between 2006 and 2016. The database was obtained from the Center for Epidemiological Surveillance of the State of São Paulo (CVE -SP). During the study period, 1984 cases of TB/HIV co-infection were reported, representing 12.8% of the total sample (15488). Of the co-infection cases, 35.3% were female and 64.7% male, and the gender variable did not show a statistically significant association with the HIV variable ($p=0.097$). We had a predominance of HIV/TB co-infection cases in patients aged

between 30 – 50 years, these account for 65.9% of patients with co-infection. we observed that 17.4% of patients abandoned treatment before completion and that the cure rate was 55.6% for this population; The outcome and HIV variables showed a statistically significant association ($p < 0.001$). We conclude that there was no statistically significant association between TB/HIV co-infection and gender. The variables age, treatment dropout and cure were statistically significant when evaluated using statistical tests. The mortality rate, as well as the treatment dropout rate were proportionally higher in those patients co-infected with TB/HIV when compared to patients infected only with Tuberculosis.

Keywords: Tuberculosis; VIH; Epidemiology; Coinfection.

Resumen

Realizar un análisis del VIH como factor de riesgo para el desenlace de muerte en pacientes coinfectados con Tuberculosis en la ciudad de Santos - SP entre 2006 y 2016. Estudio con diseño retrospectivo que comprende 18850 casos de Tuberculosis reportados en Baixada Santista entre 2006 y 2016. Realizar un análisis del VIH como factor de riesgo para el desenlace de muerte en pacientes coinfectados por Tuberculosis en la ciudad de Santos - SP entre 2006 y 2016. La base de datos se obtuvo del Centro de Epidemiología. Vigilancia del Estado de São Paulo (CVE -SP). Durante el período de estudio se notificaron 1984 casos de coinfección TB / VIH, lo que representó el 12,8% del total de la muestra (15488). De los casos de coinfección, el 35,3% fueron mujeres y el 64,7% hombres, y la variable sexo no mostró asociación estadísticamente significativa con la variable VIH ($p = 0,097$). Tuvimos un predominio de casos de coinfección VIH / TB en pacientes de 30 a 50 años, estos representan el 65,9% de los pacientes con coinfección. observamos que el 17,4% de los pacientes abandonaron el tratamiento antes de completarlo y que la tasa de curación fue del 55,6% para esta población; Las variables de resultado y VIH mostraron una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Concluimos que no hubo asociación estadísticamente significativa entre la coinfección TB / VIH y el género. Las variables edad, abandono del tratamiento y curación fueron estadísticamente significativas cuando se evaluaron mediante pruebas estadísticas. La tasa de mortalidad, así como la tasa de abandono del tratamiento, fueron proporcionalmente más altas en los pacientes coinfectados con TB / VIH en comparación con los pacientes infectados solo con tuberculosis.

Palabras clave: Tuberculosis; VIH; Epidemiología; Coinfección.

1. Introdução

A Tuberculose (TB) configura ainda um grave problema de saúde pública a nível nacional e internacional. Assim como ela, a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) também está intimamente ligada a questões econômicas e distribuição socioespacial em áreas de pobreza, onde os recursos para diagnóstico, tratamento , controle da infecção e acesso aos serviços de saúde pública são mínimos(Vendramini, et al, 2010) . O desfecho óbito por tuberculose, apesar de ser altamente prevenido com tratamento adequado, é a segunda maior causa de morte por doenças infecciosas, perdendo apenas para as mortes pelo vírus HIV. Dos novos casos, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2015 mais de um milhão e duzentos mil pessoas foram diagnosticadas com a coinfeção Tuberculose-HIV e houve óbito em 0,4% dos coinfectados por TB-HIV.

No Brasil, cerca de oitenta e cinco mil novos casos de tuberculose e trinta mil novos casos de HIV são registrados por ano no país. Ademais, a coinfeção TB-HIV configura importante problema de saúde pública uma vez que a probabilidade de o indivíduo desenvolver a disseminação do bacilo da tuberculose aumenta em 10% ao ano no caso de indivíduos não tratados corretamente ou não diagnosticados (Jamal, & Moherdau, 2007) ,mostrando que é de suma importância o tratamento pela terapia antirretroviral e acompanhamento do indivíduo portador do HIV.

A coinfeção TB-HIV é por si só um agravante para ambas as patologias. Assim como o vírus do HIV infecta as células TCD4+ e os macrófagos, o Mycobacterium tuberculosis também infecta primariamente os macrófagos. Dessa forma , a TB potencializa a progressão do HIV assim como o HIV potencializa a infecção e efeitos deletérios da TB pela característica de afecção inflamatória crônica de ambas patologias impulsionadas pela falha em eliminar ambos patógenos, levando a exaustão do sistema imune e diminuição da resposta das células TCD4+ (Bell, & Noursadeghi, 2018), (Pawlowski, et al, 2012).

Além disso, o próprio tratamento do HIV pela terapia antirretroviral contribui para exacerbar a resposta imunopatológica ao Mycobacterium tuberculosis dando origem à Síndrome da reconstituição imune do HIV, levando a uma reativação da imunidade inata aumentada pela recirculação do Mycobacterium tuberculosis que leva a uma reativação das células T levando a falha no controle das respostas inflamatórias sistêmicas mediadas pelo INF- γ e TNF levando a apoptose desses macrófagos.

Como consequência, indivíduos com a primoinfecção pelo HIV possuem um risco 2,5 vezes de adquirir e disseminar a tuberculose, enquanto que na fase avançada do HIV esse risco aumenta para 20 vezes (Bell, & Noursadeghi, 2018).

Com o risco aumentado de disseminação da TB o indivíduo fica mais susceptível às complicações e desfechos indesejáveis desta patologia. Oliveira et al (2004) mostrou que pacientes com a comorbidade TB-HIV representavam em sua amostra mais de 55% dos óbitos e que o risco para TB era de razão de chance de 3,8 vezes maior quando comparado àqueles que não portavam o vírus HIV(6). Barr et al (2020) encontrou em seu estudo uma queda na probabilidade de sobrevivência de 20% naqueles indivíduos coinfectados TB-HIV em relação àqueles que não tinham infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Barr, et al, 2020). Kingkaew et al (2009) obteve a mesma conclusão que os demais estudos acima. Neste estudo, pacientes com CD4 <200 obtiveram maior risco de óbito em uma razão de risco variando de 2,9 a 10,2 vezes maior de acordo com a faixa de CD4 em que se apresentavam (Kingkaew, et al, 2009).

Esse estudo buscou correlacionar o maior risco do desfecho óbito ocorrer naqueles pacientes portadores da comorbidade TB-HIV, tendo em vista o desafio que é o manejo e diagnóstico dessas patologias em áreas de extrema vulnerabilidade social e com acesso aos serviços de saúde pública dificultado, marcando um perfil de grande fragilidade para ocorrência do desfecho óbito pela relação TB-HIV (Tornheim, et al, 2018; Getahun, et al, 2010).

2. Metodologia

O presente estudo caracteriza-se com delineamento retrospectivo, uma vez que avalia no passado todos os casos de Tuberculose nos nove municípios da Baixada Santista entre 2006 e 2016 através do emprego de variáveis qualitativas (Pereira, et al, 2018). Os dados obtidos foram cedidos pelo Centro de Vigilância Epidemiológica do estado de São Paulo (CVE-SP), sendo fornecido pelo CVE-SP uma planilha de Excel contendo os pacientes e as variáveis solicitadas.

A base de dados foi composta por 18850 casos de tuberculose de toda a baixada santista, sendo que cada paciente possui seu número de identificação – SINAN (Sistema de informação de agravos de notificação). Não foram aceitos casos de Tuberculose diagnosticados fora da Baixada Santista ou fora do período estipulado. Do total de casos obtidos na amostra (18850 pacientes), 3033 foram excluídos por não possuírem teste de HIV e outros 20 pacientes excluídos devido a teste negativo de HIV, mas com AIDS positivo, não sendo considerado como resultado relevante para o teste de HIV, restando uma amostra de 14497 pacientes.

As variáveis adotadas foram: Sexo (masculino e feminino), HIV (positivo, negativo e sem informação), desfecho (cura, óbito, abandono de tratamento, sem informação) e município de tratamento.

O objetivo principal foi realizar uma análise do HIV como fator de risco para o desfecho óbito em pacientes coinfectados por Tuberculose no município de Santos – SP entre 2006 e 2016. Avaliar se a infecção positiva pelo HIV em pacientes com tuberculose representou um fator de risco para maior mortalidade quando comparado com pacientes infectados apenas pela Tuberculose.

Este estudo foi submetido e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Centro Universitário Lusíada (Fundação Lusíada) em 2018 (parecer nº 466/2012) e financiado pelo Centro Universitário Lusíada. A autorização para uso da base de dados junto ao CVE-SP foi obtida mediante carta de Anuência, sendo resguardado sigilo dos dados de identificação dos pacientes contidos na amostra.

3. Resultados

Durante o período de estudo, foram notificados 1984 casos de coinfecção TB/HIV, representando 12,8% da amostra total (15488). Dos casos de coinfecção, 35,3% eram de pacientes do sexo feminino e 64,7% do sexo masculino (tabela 1), sendo que a variável gênero não apresentou associação estatisticamente significativa com a variável HIV ($p=0,097$). Dividindo a amostra

em grupos conforme a faixa etária, temos uma predominância de casos de coinfeção HIV/TB nos pacientes entre 30 – 50 anos. Estes respondem por 65,9% (Figura 1) dos pacientes com a co-infecção, como as variáveis HIV e idade demonstraram associação estatisticamente significativa ($p < 0,001$) também.

Tabela 1: Total de casos de coinfeção HIV/TB na Baixada Santista entre 2006 e 2016 dividido por sexo, faixa etária e tipo de desfecho observado.

Variáveis	n(%)	p-value
Sexo		0,097
Masculino	1284 (64,7)	
Feminino	700 (35,3)	
Faixa etária		<0,001
< 20 anos	41 (2,1)	
20 a 29 anos	303 (15,3)	
30 a 39 anos	653 (32,9)	
40 a 49 anos	655 (33,0)	
50 a 59 anos	266 (13,4)	
60 a 69 anos	53 (2,7)	
70 ou mais	13 (0,6)	
Desfecho		<0,001
Cura	1103 (55,6)	
Abandono	345 (17,4)	
Óbito NTB	397 (20)	
Óbito TB	18 (0,9)	
Outro	121 (6,1)	

Fonte: Autores.

Analisando o tipo de desfecho, observamos que 17,4% dos pacientes abandonaram o tratamento antes do término e que a taxa de cura foi de 55,6% para essa população; As variáveis desfecho e HIV apresentaram associação estatisticamente significativa ($p < 0,001$) também.

Quanto a taxa de abandono observada na tabela 2, observamos um maior abandono de tratamento na população coinfectada (17,4%) quando comparada aos pacientes infectados apenas por Tuberculose (10,6%).

Analisando cada uma das variáveis desfecho na Tabela 2, um resultado relevante obtido foi relacionado ao total de 415 (20,9% da amostra) óbitos em pacientes coinfectados com TB/HIV, sendo que apenas 4,5% ocorreram por complicação diretas da Tuberculose (Óbito TB), enquanto 95,5% dos óbitos decorreram de causas não relacionadas a Tuberculose (Óbito NTB). Para o desfecho Óbito TB, temos uma mortalidade (precisa ver se cabe esse conceito aqui) de 1,7% na ausência de HIV e uma mortalidade de 0,9% na presença de coinfeção. Avaliando a variável Óbito NTB, a mortalidade observada foi de 1,5% na ausência de HIV e de 20% na presença de coinfeção.

Tabela 2: Análise do tipo de desfecho observado na presença ou ausência de HIV.

HIV		Desfecho					Total
		Abandono	Cura	Óbito NTB	Óbito TB	Outro	
Não	N	1429	11150	200	230	495	13504
	%	10.6%	82.6%	1.5%	1.7%	3.7%	100.0%
Sim	N	345	1103	397	18	121	1984
	%	17.4%	55.6%	20.0%	0.9%	6.1%	100.0%
Total	N	1774	12253	597	248	616	15488
	%	11.5%	79.1%	3.9%	1.6%	4.0%	100.0%

Fonte: Autores.

Ao analisar a associação entre as variáveis HIV (Sim/Não) e Desfechos Óbitos (Óbitos/Outros Desfechos) foi identificado resultado estatisticamente significante ($p < 0,001$).

Tabela 3: Teste Qui-quadrado de Pearson entre as variáveis HIV - Óbitos

χ^2 Teste			
	Valor	gl	p
χ^2	1059	1	< .001
N	15488		

Fonte: Autores.

Na Tabela 5, a razão de chances entre essas variáveis foi 8,14 (OR: 7,04 – 9,42), ressaltando a maior probabilidade dos pacientes em contexto de co-infecção virem a óbito frente os demais.

Tabela 5: Razão de chances entre as variáveis HIV-Óbitos.

	Valor	95% Intervalo de Confiança	
		Inferior	Superior
Razão de Chances	8,14	7,04	9,42

Fonte: Autores.

4. Discussão

A análise das características sociodemográficas e de saúde dos pacientes com a coinfeção TB/HIV, notificados através da base de dados referente a Baixada Santista, mostrou que existem diferenças percentuais com relação a algumas variáveis estudadas.

Analisando os resultados referentes a associação gênero e HIV, 64,7% dos casos ocorreram na população masculina e 35,3% na população feminina, contudo, não foi observada relação de associação entre essas variáveis com um valor de $P < 0,097$. No estudo conduzido por Bastos. H, S et al, houve 745 casos de coinfeção TB/HIV, destes 571 ocorreram no sexo masculino e 174 no sexo feminino, contudo ao avaliar a associação da coinfeção com gênero foi obtido um valor de $P < 0,323$, sendo este resultado estatisticamente insignificante para esta associação (Bastos. et al).

Ainda segundo Bastos. et al, a predominância de idade em que foi observada a coinfeção foi na faixa etária de 30 – 49 anos, representando 67,8% do total de casos. Este resultado observado se assemelha ao obtido em nosso estudo, onde foi encontrada uma predominância de casos na faixa etária composta dos 30 – 49 anos (65,9% dos casos), houve associação estatística observada entre a faixa etária e a coinfeção com um valor de $P < 0,001$. A população desta faixa etária apresenta parcela significativa sobre a População Economicamente Ativa, tendo o adoecimento ou incapacidade destes indivíduos impacto relevante sobre o nível de renda das famílias. Para Gaspar et al, 2016, “a PEA está adoecendo mais por tuberculose, a qual se encontra mais prevalente em segmentos marginalizados e empobrecidos da sociedade” (Gaspar et al, 2006).

Para nossa amostra os pacientes em contexto de coinfeção HIV-TB apresentaram um percentual de desfecho Cura (55,6%) menor aos infectados somente pela tuberculose (82,6%). Este resultado encontra-se em consonância com trabalho realizado por Santos Dias et al no Brasil, a qual foram observados piores desfechos e maior chance de resultados desfavoráveis em pacientes coinfectados com HIV. Segundo Gaspar et al, 2016, a imunodeficiência gerada pelo HIV nesses pacientes, a janela de tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento acrescidos da dificuldade em acesso aos serviços de saúde levam a uma razão de chance menor ao desfecho cura.

Conceituamos abandono de tratamento o doente que, após iniciado o tratamento para TB, deixou de comparecer a unidade de saúde por mais de trinta dias consecutivos, após a data considerada pare seu retorno. Segundo Reiners et al, os fatores relacionados ao abando de tratamento são relacionados a doença, ao paciente, problemas sociais e serviços e profissionais de saúde.

A taxa de abandono observada para a baixada santista foi de 17,4% (354 casos observados), com um valor de $P < 0,001$, sendo estatisticamente significativa a relação entre a taxa de abandono e a coinfeção. Esse dado se assemelha ao observado para o território nacional no estudo de Ribeiro et al, onde a taxa de abandono se encontra em 17%. Essa taxa leva ao não rompimento da cadeia de transmissão, aumento da resistência ao tratamento e a recidiva da doença, impondo maiores dificuldades ao processo de cura e aumento do tempo e custo de tratamento. (Mendes & Fensterseifer 2004).

Para avaliar o desfecho óbito, dividimos essa variável em “óbito TB” e “óbito NTB”, assim podemos identificar aqueles pacientes que faleceram por complicação diretas da Tuberculose mesmo quando coinfectados por HIV e aqueles pacientes que faleceram por demais causas na presença da coinfeção, respectivamente. No estudo conduzido por Oliveira et al, 2004, foi observado a comorbidade tuberculose-AIDS esteve presente em 55% dos óbitos para a data avaliada (Oliveira 2004).

Considerando o desfecho “óbito TB”, observamos que 1,7% dos pacientes vieram a falecer de Tuberculose. Ao considerar pacientes coinfectados identificamos 0,9% de mortalidade devido a complicações diretas da Tuberculose.

Nos pacientes coinfectados por TB/HIV observamos uma taxa mortalidade de 20% no desfecho óbito NTB. Esse resultado sugere uma possível associação entre a coinfeção TB/HIV e uma maior mortalidade nos pacientes devido a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) por outras complicações relacionadas a esta doença. A diferença entre a amostra de pacientes coinfectados e infectados apenas pela Tuberculose pode ser um fator limitante para tal associação.

5. Considerações Finais

Este estudo permitiu conhecer a situação epidemiológica da população com a coinfeção TB/HIV notificadas na Baixada Santista por um período de dez anos. O presente estudo evidencia a Tuberculose como um importante problema de saúde pública na Baixada Santista.

Concluimos que não houve associação estatística significativa entre a coinfeção TB/HIV e gênero.

As variáveis faixa etária, abandono de tratamento e cura apresentaram significância estatística quando avaliadas através de testes estatísticos.

A taxa de mortalidade, assim como a taxa de abandono de tratamento foram proporcionalmente maiores naqueles pacientes coinfectados por TB/HIV quando comparados aos pacientes infectados apenas pela Tuberculose. Por isso, ressaltamos a importância do tratamento e acompanhamento de ambas as enfermidades devido ao seu longo período de tratamento.

Visando uma melhor análise da coinfeção TB – HIV, sugerimos que novos trabalhos levem em conta um período maior de análise, com atualização dos dados com anos posteriores a 2016, com a finalidade de aumentar a amostra obtida.

Referências

- Arakaki-Sanchez, D., & Brito, R. C. (2011), Brazil, organizadores. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. 1a edição. Brasília, DF: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. 284 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
- Barcellos, C., & Santos, S. M. (1997) Colocando dados no mapa: a escolha da unidade espacial de agregação e integração de base de dados em saúde e ambiente através do geoprocessamento. *Inf Epidemiol SUS*. 1997;5(1):21-9.
- Barr, D. A., Lewis, J. M., Feasey, N., Schutz, C., Kerkhoff, A. D., Jacob, S. T., et al. (2020) Mycobacterium tuberculosis bloodstream infection prevalence, diagnosis, and mortality risk in seriously ill adults with HIV: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Infect Dis*. 20(6):742–52.
- Bastos, S. H., Tamitano, M., Tancredi, M. V., Luppi, C. G., & Hino, P. (2020) Coinfeção Tuberculose/HIV: perfil sociodemográfico e saúde de usuários de um Centro especializado. *Acta Paul Enferm*. 33:1-7.
- Bell, L. C. K., & Noursadeghi, M. (2020) Pathogenesis of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis co-infection. *Nat Rev Microbiol*. 16(2):80–90.
- Getahun H, Gunneberg C, Granich R, & Nunn P. (2010) HIV Infection–Associated Tuberculosis: The Epidemiology and the Response. *Clin Infect Dis*. (s3):S201–7.
- Jamal, L. F., & Moherdau, F. (2007) Tuberculose e infecção pelo HIV no Brasil: magnitude do problema e estratégias para o controle. *Rev Saúde Pública*. 41(suppl 1):104–10.
- Kingkaew N, Sangtong B, Amnuaiphon W, Jongpaibulpatana J, Mankatittham W, Akksilp S, et al. (2009) HIV-associated extrapulmonary tuberculosis in Thailand: epidemiology and risk factors for death. *Int J Infect Dis*. 13(6):722–9.
- Ministério da Saúde (BR). Programa Nacional de Controle da tuberculose. manual técnico para controle da tuberculose. (6a ed.), 2002.
- Mendes, A. M., & Fensterseifer, L. M. Tuberculose: porque os pacientes abandonam o tratamento? (2004) *Bol Pneum Sanitária*. 12(1):7-38
- Pawlowski, A., Jansson, M., Sköld, M., Rottenberg, M. E., & Källenius, G. (2012) Tuberculosis and HIV co-infection. *PLoS Pathog*. 8(2): e1002464.
- Regional Office for South-East Asia WHO. SEA-RC69/2: Introduction to the Regional Director’s Annual Report on the Work of WHO in the South-East Asia Region covering the period 1 January 2015-31 December 2015 [Internet]. New Delhi: WHO Regional Office for South-East Asia (2016); 978-92-9022-515–7. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/249521>
- Reiners, A. A. O., Azevedo, C. R., Vieira, M. A., & Gawlinski, A. L. (2006) Produção bibliográfica sobre adesão/não-adesão de pessoas ao tratamento de saúde. *Ciêns Saúde Coletiva*. 13(2):2294-305.
- Ribeiro, S. A., Amado, V. M., Camalier, A. A., Fernandes, M. A. A., & Schenkman, S (2000). Estudo caso-controle de indicadores de abandono em doentes com tuberculose. *J Pneum*; 26(6):291-6.
- Oliveira, H. B. de, Marín-León, L., & Cardoso, J. C. (2004). Perfil de mortalidade de pacientes com tuberculose relacionada à comorbidade tuberculose-Aids. *Rev Saúde Pública*.;38:503–10.
- Tornheim, J. A., & Dooley, K. E. (2018). Challenges of TB and HIV co-treatment: updates and insights. *Curr Opin HIV AIDS*. 13(6):486–91.
- Vendramini, S. H. F., Santos, N. S. G. M. dos, Santos, M. de L. S. G., Chiaravalloti-Neto, F., Ponce, M. A. Z., Gazetta, C. E., et al. (2010) Análise espacial da tuberculose/HIV: relação com níveis socioeconômicos em município do sudeste do Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 43:536–41.
- Vieira, A. G et al (2009). Características da tuberculose pulmonar em área hiper epidêmica – município de Santos (SP). *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, Artigo original, volume 35.
- Vicentin, G; & Santo, A. H., & Carvalho, M. S (2002). mortalidade por tuberculose e indicadores sociais no município do rio de janeiro. *Ciência & Saúde Coletiva*.
- Ximenes, R. A. A., Martelli, C. M. T., Souza, W. V. et al, (1999) Vigilância de doenças endêmicas em áreas urbanas: a interface entre mapas de setores censitários e indicadores de morbidade. *Cad Saúde Pública* 15:53-61.