



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE ESTATÍSTICA
CURSO DE ESTATÍSTICA

Diancarlos Pereira de Andrade
Thalyson Missael da Silva

**ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM
TUBERCULOSE NO MUNICÍPIO DE CURITIBA (2001 – 2011).**

Projeto de Pesquisa apresentado à disciplina Laboratório de Estatística do Curso de Graduação em Estatística da Universidade Federal do Paraná, como requisito para elaboração do Trabalho de Conclusão de Curso.

Orientadora: Profa. Dra. Suely Ruiz Giolo

CURITIBA
2014

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	3
2.1 OBJETIVOS GERAIS	3
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	3
3 MATERIAL E MÉTODOS	4
3.1 MATERIAL	4
3.1.1 Conjunto de Dados	4
3.1.2 Recursos Computacionais	4
3.2 MÉTODOS	5
4 CRONOGRAMA DE ATIVIDADES	6
REFERÊNCIAS	7

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose é causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis* quando assume uma evolução crônica (TAKAO *et al.*, 2013). Esta doença infecciosa nos seres humanos ocorre após inalação de partículas desta bactéria expelidas pela tosse, fala ou espirro do doente transmissor (BRASIL, 2012).

A tuberculose (TB) afeta os pulmões na maioria dos casos, mas pode também ser extrapulmonar (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO, 2012). A forma pulmonar bacilífera é responsável pela manutenção da cadeia transmissora da doença, sendo a busca por ativos dos sintomas respiratórios a principal estratégia para o controle da doença (BRASIL, 2011).

Quando não tratada, a TB apresenta alto índice de mortalidade (WHO, 2012). Para identificar a doença têm-se como sintomas clássicos da tuberculose pulmonar a tosse persistente por três semanas ou mais, produtiva ou não (com muco e, eventualmente, sangue), febre vespertina, sudorese noturna e emagrecimento (BRASIL, 2011). A presença de bacilos *M. tuberculosis* em amostra de escarro, histórico de tosse, perda de peso e evidências de infiltrado pulmonar na radiografia de tórax, constituem o quadro clássico da tuberculose bacilífera (WINN JR *et al.*, 2008).

Na investigação da suspeita de TB têm-se as análises clínicas e laboratoriais. O exame radiológico, o teste tuberculínico e a análise anatomopatológica são ferramentas mais amplas e de fácil acesso. A baciloscopia e a cultura de escarro são exames laboratoriais que confirmam a presença do bacilo *M. tuberculosis*. O primeiro é um método rápido e barato sendo um dos métodos de diagnóstico utilizados em saúde pública, porém de baixa sensibilidade em identificar os Bacilos-Álcool-Ácido-Resistentes (BAAR). O segundo, a cultura de escarro, é considerada como o método de diagnóstico padrão-ouro para confirmação da tuberculose; no entanto, é um exame demorado, de 4 a 8 semanas para emissão do resultado (FERREIRA *et al.*, 2005). Assim, o diagnóstico tardio pode favorecer a transmissão, propagação e severidade da doença (ROSSETI *et al.*, 2002).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que entre 2002 e 2020 um bilhão de indivíduos serão infectados e 15% apresentarão os sintomas da doença.

As maiores ocorrências são na Ásia (59%) e na África (26%) tendo 8,8 milhões de casos registrados em 2010, com cerca de um milhão em pessoas co-infectadas pelo HIV (PILLER, 2012).

Em 1913, a Inglaterra e o País de Gales implantaram um sistema de notificação. Esse sistema mostra que as taxas de tuberculose registradas atingiram seu pico no início do século XX, quando foram notificados 300 novos casos por 100.000 pessoas por ano. Desde então, a incidência de tuberculose tem diminuído e atingiu a marca de 10 novos casos por 100.000 pessoas em 1987 (NICE, 2014).

O Brasil é o 22º país em prioridade pela OMS com aproximadamente 70 mil casos novos notificados em 2012 (BRASIL, 2013). A prevalência e a mortalidade têm diminuído nos últimos anos, porém o percentual de cura entre todos os tipos de casos sofreu um incremento, passando de 69% em 2002, para 73% em 2008 (SILVA-SOBRINHO *et al.*, 2012). Contudo, esses valores ainda permanecem distantes dos 85% recomendados pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2009).

No Estado do Paraná, entre 2001 e 2011 foram registrados 33.719 casos, sendo 84,4% de casos novos de tuberculose e 720 mortes pela doença. O Paraná é o 23º Estado em taxa de incidência de TB no Brasil, sendo que essa é a primeira causa de morte nos pacientes com AIDS do Estado e a sexta causa de morte por doenças infecciosas (BRASIL, 2012; GABARDO, 2012). O município de Curitiba, Capital do Estado do Paraná, apresentou 6.398 casos da TB notificados entre os anos de 2001 e 2011, sendo que 106 foram a óbitos causados pela doença.

O Brasil possui tratamento padronizado da tuberculose e está disponível em todas as unidades de saúde dos Estados gratuitamente. Pessoas que nunca tiveram tuberculose ou tomaram medicação por menos de trinta dias, estão no esquema RHZ (rifampicina, isoniazida e pirazinamida), na dose que varia conforme o peso da pessoa. Esse tratamento dura, nesses casos, seis meses se o paciente estiver livre da TB. Outros casos podem ter dosagens, medicação ou tempo de tratamento diferentes. Assim, estudar o tempo desde o início do tratamento até a cura dos pacientes notificados é tema deste trabalho.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Analisar o tempo até a cura de pacientes notificados com tuberculose no município de Curitiba entre os anos de 2001 e 2011.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Proceder a uma análise descritiva dos casos de tuberculose notificados no município de Curitiba a fim de delinear o perfil dos pacientes;
- Utilizar metodologias estatísticas tais como o estimador de Kaplan-Meier e o teste *logrank*, entre outros testes, a fim de explorar a influência das covariáveis disponíveis no tempo até a cura de pacientes com tuberculose;
- Ajustar modelos de regressão, tal como o modelo de Cox, ou outro modelo paramétrico mais adequado aos dados, a fim de identificar as covariáveis que influenciam no tempo até a cura de pacientes com TB;
- Apresentar, a partir do modelo escolhido, conclusões sobre o tempo até a cura de pacientes com TB;
- Em havendo tempo hábil, realizar as análises mencionadas para o Estado do Paraná e os municípios de Guarapuava e Paranaguá comparando os resultados obtidos entre si.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 MATERIAL

Para execução das análises deste projeto, serão utilizadas informações de pacientes provenientes dos casos registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do Estado do Paraná que iniciaram seu tratamento no período de 1º de janeiro de 2001 a 31 de dezembro de 2011.

3.1.1 Conjunto de Dados

Será utilizado o banco de dados (BD) cedido pela Dra. Marion Burger (FONSECA, 2013). Este BD possui dados entre 01/01/2001 e 30/10/2012. Serão utilizados dados completos dos pacientes do município de Curitiba que tiveram seu tratamento iniciado entre 01/01/2001 e 31/12/2011.

As informações (covariáveis) disponíveis no banco de dados e que serão consideradas na análise são: idade, sexo, raça/cor, escolaridade, institucionalizado (orfanato, presídio, asilo e outros), forma da tuberculose, agravos associados (AIDS, alcoolismo, diabetes, doença mental), HIV, drogas, tratamento supervisionado, entre outras. Está disponível neste BD o tipo de entrada do paciente com as seguintes categorias: caso novo, recidiva, reingresso após abandono, não sabe e transferência. O foco deste projeto será nos casos novos de tuberculose notificados entre 01/01/2011 e 31/12/2011. Quanto à variável resposta, será considerado o tempo em dias decorrido entre o início e conclusão do tratamento, sendo o evento de interesse a cura do paciente.

3.1.2 Recursos Computacionais

Para as análises estatísticas, bem como o tratamento do banco de dados, será utilizado o *software* R (R DEVELOPMENT CORE TEAM, 2013), versão 3.0.1.

3.2 MÉTODOS

A análise de dados de sobrevivência consiste em investigar um evento de interesse ao longo de um período de tempo delimitado. Neste projeto, o evento de interesse será a cura dos pacientes com tuberculose que receberam tratamento e que foram acompanhados no período de 2001 a 2012.

Em análise de sobrevivência censuras geralmente são encontradas. Neste trabalho, as censuras observadas são devido à: transferência de pacientes a outras regiões de atendimento, abandono do tratamento, óbito, mudança de diagnóstico e TB multirresistente. Observa-se que serão utilizados na análise tanto os tempos associados aos pacientes em que ocorreu a cura (falha), quanto os associados aos pacientes classificados como censura.

Inicialmente será feita uma análise descritiva das covariáveis buscando observar o perfil dos pacientes notificados com a TB. Para essa finalidade, a função de sobrevivência $S(t)$ será obtida a partir do estimador não paramétrico de Kaplan-Meier (KAPLAN; MEIER, 1958), que é um método estatístico o qual permite explorar a influência das covariáveis (uma a uma) sobre a variável resposta (tempo até a cura). Será utilizado, ainda, o teste *logrank* (MANTEL, 1966) a fim de comparar as curvas de sobrevivência associadas a cada uma das covariáveis analisadas.

Posteriormente, serão ajustados o modelo de regressão de Cox (COX, 1972), o qual é semi-paramétrico, e os modelos exponencial, Weibull e log-normal, os quais são paramétricos (COLOSIMO; GIOLO, 2006). A adequação dos modelos ajustados será feita por meio de análise dos resíduos.

Como há uma quantidade considerável de covariáveis no BD, serão utilizados métodos de seleção de covariáveis, tais como o *backward*, *forward* e *stepwise* (CHARNET *et al.*, 2008).

4 CRONOGRAMA DE ATIVIDADES

ATIVIDADES	FEV/2014	MAR/2014	ABR/2014	MAIO/2014	JUN/2014
1 Projeto de Pesquisa					
Definição do tema de estudo					
Definição do conjunto de dados e dos métodos estatísticos					
Elaboração e entrega do projeto de pesquisa ao orientador					
2 Elaboração do Trabalho de Conclusão de Curso					
Revisão de literatura sobre o tema					
Análise dos dados e discussão dos resultados obtidos					
Redação do trabalho de conclusão de curso					
Leitura do trabalho pelo orientador e correções					
Entrega do trabalho redigido aos membros da banca					
3 Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso					
Preparação e apresentação do trabalho de conclusão de curso					
4 Versão Final do Trabalho de Conclusão de Curso					
Elaboração da versão final do TCC					
Entrega da versão final do trabalho ao orientador					

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de Recomendações para Controle da Tuberculose no Brasil** / Ministério da Saúde, Secretaria em Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico: Especial Tuberculose**. Volume 43. Março – 2012. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/bolepi_v43_especial_tb_correto.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portal da Saúde**. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Mar/25/casos_novos_tuberculose_1990_2012_base_22_02_2013.pdf>. Acesso em: 07 dez. 2013.

CHARNET, R.; FREIRE, C. A. L.; CHARNET, E.; BONVINO, H. **Análise de modelos de regressão linear com aplicações**. Campinas, SP: Editora da Unicamp, 2.ed., 2008. 356p.

COLOSIMO, E. A.; GIOLO, S. R. **Análise de Sobrevivência Aplicada**. São Paulo: Edgard Blucher, 2006. 370p.

COX, D. R. **Regression models and life tables**. *Journal Royal Statistical Society, Series B*, v. 34, n. 2, p.187-220, 1972.

FERREIRA A. A. A., QUEIROZ, K. C. S., TORRES K. P., FERREIRA M. A. F., ACCIOLY H., ALVES, M. S. C. F., Os fatores associados à tuberculose pulmonar e à baciloscopia: uma contribuição ao diagnóstico nos serviços de saúde pública. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 8, n. 2, p.142-149, 2005.

FONSECA E. G. J., **Análise Epidemiológica da Tuberculose no Estado do Paraná, com Ênfase nos Municípios de Curitiba, Guarapuava e Paranaguá (2001–2011)**. 2013,105p. Dissertação (Mestrado Biotecnologia), Complexo Pequeno Príncipe, Curitiba. 2013.

GABARDO, B. A. **Panorama da Tuberculose do Paraná**. Simpósio Internacional de Tuberculose, Curitiba, 2012. Complexo Pequeno Príncipe, 16 a 26 de julho de 2012.

KAPLAN, E. L.; MEIER, P. Nonparametric estimation from incomplete observations, **Journal of the American Statistical Association**, v. 53, p. 457-481, 1958.

MANTEL, N. Evaluation of survival data and two new rank-order statistics arising in its consideration. **Cancer Chemotherapy Reports**, v. 50, p. 163-170, 1966.

NICE Clinical Guidelines - **National Institute for Health and Clinical Excellence (UK)**. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0046799/#ch1.s8>>. Acesso em: 08 fev. 2014.

PILLER, R. V. B. Epidemiologia da Tuberculose. **Pulmão RJ**; v. 21, n.1, p. 4-9, 2012.

R DEVELOPMENT CORE TEAM. 2013. **R: A language and environment for statistical computing**. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>.

ROSSETI M. L. R. et al. Tuberculose resistente: revisão molecular. **Revista de Saúde Pública**, v. 36, p. 525-532, 2002.

SILVA-SOBRINHO *et al.* Retardo no diagnóstico da tuberculose em município da tríplice fronteira Brasil, Paraguai e Argentina. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 31, n. 6, p. 461-468, 2012.

TAKAO, E. K. H., NOCCHI R. S., SIQUEIRA, V. L. D., CARDOSO, M. A., PERON, M. L. D., CALLEFI, K. R., CARDOSO, R. F. Comparação de métodos de cultivo para o diagnóstico laboratorial da tuberculose pulmonar. **Acta Scientiarum Health Science**. Maringá, v. 27, n. 2, p. 183-188, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global Tuberculosis Report 2012**. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf>. Acesso em: 08 fev. 2014.

WINN JR, W. C.; ALLEN, S. D.; JANDA, W. M.; KONEMAN, E. W.; PROCOP, G. W.; SCHRECKENBERGER, P. C.; WOODS, G. L. KONEMAN. **Diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 6.ed., 2008,1760p.