



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

**Diancarlos Pereira de Andrade  
Thalyson Missael da Silva**

**ANÁLISE DO TEMPO ATÉ A CURA DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS  
COM TUBERCULOSE NO MUNICÍPIO DE CURITIBA (2001 – 2011):  
APLICAÇÃO DE METODOLOGIAS DE ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA**

**CURITIBA  
2014**

**Diancarlos Pereira de Andrade  
Thalyson Missael da Silva**

**ANÁLISE DO TEMPO ATÉ A CURA DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS  
COM TUBERCULOSE NO MUNICÍPIO DE CURITIBA (2001 – 2011):  
APLICAÇÃO DE METODOLOGIAS DE ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à disciplina Laboratório de Estatística do Curso de Graduação em Estatística da Universidade Federal do Paraná, como exigência parcial para obtenção do grau de Bacharel em Estatística.

Orientadora: Profa. Dra. Suely Ruiz Giolo

**CURITIBA  
2014**

***A minha querida esposa e filhas que sempre deram  
apoio e incentivo para a conclusão deste curso.***

**A minha querida mãe pelo apoio  
e incentivo no decorrer da graduação.**

***A vocês nossa gratidão.***

## **AGRADECIMENTOS**

As nossas famílias, o apoio no decorrer desses anos de graduação.

Ao hospital Pequeno Príncipe e a Professora Dra. Marion Burger, por ter fornecido o banco de dados.

A nossa orientadora Professora Dra. Suely Ruiz Giolo, os ensinamentos compartilhados, a paciência, a compreensão e a confiança depositada.

Aos nossos amigos, pelo companheirismo nos bons e maus momentos.

Ao Professor Dr. César Augusto Taconeli, a disponibilidade de participar da banca deste trabalho.

Não há fatos eternos, como não há verdades absolutas.

Friedrich Nietzsche

## RESUMO

### **ANÁLISE DO TEMPO ATÉ A CURA DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM TUBERCULOSE NO MUNICÍPIO DE CURITIBA (2001 – 2011): APLICAÇÃO DE METODOLOGIAS DE ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA**

A tuberculose é uma doença infectocontagiosa causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis* que afeta, na maioria dos casos, os pulmões. Estima-se que entre 2002 e 2020 aproximadamente um milhão de indivíduos serão infectados no mundo. No Brasil foram registrados 70 mil casos novos em 2012. O tratamento para tuberculose é padronizado e distribuído em todas as unidades de saúde dos estados brasileiros gratuitamente. Para este estudo de tuberculose foram analisados, por meio da teoria de análise de sobrevivência, 4.395 casos registrados entre 2001 e 2011 no município de Curitiba. O evento de interesse foi a cura dos pacientes diagnosticados com tuberculose que tiveram seu tratamento iniciado nesse período. O modelo de regressão paramétrico log-normal e semiparamétrico de Cox foram utilizados para modelar o tempo até a cura dos pacientes. Contudo, o modelo de regressão de Cox foi escolhido por ser extensivamente utilizado em estudos médicos. Este modelo apresentou ajuste com efeito significativo para as covariáveis: HIV, tipo de tuberculose, escolaridade, outros agravos e agravo diabetes. Entre os resultados obtidos, foi possível observar que pacientes com ensino superior completo apresentaram taxa de cura 1,31 vezes a dos pacientes analfabetos. Ainda, observou-se que a taxa de cura para pacientes soronegativo (HIV-) em relação aos com HIV+ foi de 1,56 vezes. Este resultado vem de encontro ao esquema adotado pelo Ministério da Saúde que diferencia os portadores da imunodeficiência (HIV+). Vale ressaltar, que o modelo de Cox ajustado apresentou ajuste satisfatório aos dados de Curitiba, não podendo assim ser representativo de outro município, pois pode haver divergências entre as regiões e medidas adotadas pelos postos de saúde.

**Palavras-chave:** Tuberculose. Análise de sobrevivência. Modelo de Cox. Taxa de cura.

## Lista de Figuras

Figura 1 - Curvas de sobrevivência obtidas pelo método Kaplan-Meier para as covariáveis HIV, tipo de tuberculose, escolaridade e outros agravos .....	17
Figura 2 – Análise gráfica dos resíduos de Cox-Snell.....	22
Figura 3 – Análise gráfica dos resíduos martingal e <i>deviance</i> . ....	22
Figura 4 – Curvas de sobrevivência estimadas a partir do modelo final ajustado para os dados de pacientes diagnosticados com TB. ....	24
Figura A1 – Curvas de sobrevivência obtidas pelo método de Kaplan-Meier para as covariáveis sexo, raça, diabetes e idade.....	30
Figura A2 - Curvas de sobrevivência obtidas pelo método de Kaplan-Meier para as covariáveis AIDS, álcool, doença mental e outras drogas.....	30
Figura A3 – Curvas de sobrevivência obtidas pelo método de Kaplan-Meier para as covariáveis drogas RHZ, etambutol, estreptomicina e etionamida. ....	31
Figura A4 – Curvas de sobrevivência obtidas pelo método de Kaplan-Meier para as covariáveis institucionalizado (se vive em cárcere), doença relacionada ao trabalho e tratamento supervisionado. ....	31

## Lista de Tabelas e Quadros

Tabela 1 - Análise descritiva das covariáveis de 4.395 pacientes diagnosticados com tuberculose. ....	15
Tabela 2 - Resultados dos testes <i>logrank</i> associados às covariáveis observadas.....	18
Tabela 3 - Estimativas associadas ao modelo de Cox ajustado aos dados de pacientes com TB.....	20
Tabela 4 - Medidas e testes obtidos para averiguar a suposição de taxas de cura proporcionais assumida para o modelo de Cox ajustado .....	21
Quadro 1 - Descrição das covariáveis registradas para os pacientes diagnosticados com tuberculose no município de Curitiba entre 2001 e 2011...	5
Quadro A – Esquema parcial de tratamento da TB preconizado pelo Ministério da Saúde para crianças e gestantes. ....	31

**SUMÁRIO**

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	4
2.1 MATERIAL .....	4
2.1.1 Conjunto de dados .....	4
2.1.2 Recursos Computacionais.....	7
2.2 MÉTODOS .....	7
2.2.1 Estimador de Kaplan-Meier.....	8
2.2.2 Teste <i>logrank</i> .....	9
2.2.3 Modelo de Regressão de Cox .....	10
2.2.5 Resíduos de Cox-Snell, martingal e <i>deviance</i> .....	11
2.2.6 Métodos de seleção das covariáveis.....	13
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	14
3.1 ANÁLISES EXPLORATÓRIAS.....	14
3.2 RESULTADOS DO MODELO DE COX.....	19
<b>4 CONCLUSÕES</b> .....	25
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	27
<b>APÊNDICE A</b> .....	30
<b>ANEXO A</b> .....	32

## 1 INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença infectocontagiosa causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis* quando assume uma evolução crônica (TAKAO *et al.*, 2005). Essa doença, nos seres humanos, ocorre após inalação de partículas da referida bactéria expelida pela tosse, fala ou espirro do doente transmissor (BRASIL, 2011).

A tuberculose (TB)<sup>1</sup> geralmente 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 ou detecção da doença (BRASIL, 2011).

A TB extrapulmonar ocorre quando o bacilo da *Mycobacterium tuberculosis* entra na corrente sanguínea e acaba infectando outros órgãos. A maior incidência de TB extrapulmonar ocorre nos olhos, nos gânglios (próximo ao pescoço), nos ossos, na pele e nos sistemas nervoso central, urinário e reprodutor (SERPEJANTE, 2012). A identificação da TB extrapulmonar ocorre geralmente por biópsia, que é realizada com a retirada de um pequeno pedaço do tecido para análises em laboratórios. Outro meio de confirmação pode ser por cultivo do bacilo tuberculínico.

Quando não tratada a tuberculose 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 com 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 amplas e de fácil acesso. A baciloscopia e

---

<sup>1</sup> TB será utilizada neste trabalho por ser uma abreviatura comum para tuberculose

a cultura de escarro são exames laboratoriais que confirmam a presença do bacilo *M. tuberculosis*. O primeiro é um procedimento 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 considerado como o método de diagnóstico padrão-ouro para confirmação da tuberculose. No entanto seu resultado pode levar de 4 a 8 semanas para emissão do resultado (FERREIRA *et al.*, 2005). O diagnóstico tardio pode favorecer a transmissão, propagação e severidade da doença (ROSSETI *et al.*, 2002).

O maior número de ocorrência de tuberculose se encontra na Ásia (59%) e na África (26%) tendo 8,8 milhões de casos registrados em 2010, com cerca de um milhão em pessoas infectadas pelo HIV (PILLER, 2012). A Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou que entre 2002 e 2020 um bilhão de indivíduos serão infectados e 15% apresentarão os sintomas da TB.

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

O Brasil é o 22º país em prioridade pela OMS com aproximadamente 70 mil casos novos de TB notificados em 2012 (BRASIL, 2013). A prevalência e a mortalidade por TB 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, tais valores permanecem distantes dos 85% recomendados pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2009).

Entre 2001 e 2011 foram registrados no estado do Paraná 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 esta 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 4.408 casos de TB notificados entre os anos de 2001 e 2011, sendo que destes 13 foram a

óbito devido a doença.

Uma prática comum no tratamento da TB é submeter os pacientes a tratamento supervisionado. Nesse caso, os pacientes tomam a medicação de forma assistida por um profissional da área da saúde (enfermeiros ou agentes comunitários).

O Brasil possui tratamento padronizado para a tuberculose que esta disponível em todas as unidades de saúde dos estados gratuitamente. Tal tratamento, denominado RHZ, é composto dos medicamentos rifampicina, isoniazida e pirazinamida em dosagens que variam conforme o peso da pessoa. Pessoas sem histórico de tuberculose ou que tomaram medicação por menos de trinta dias, recebem este tratamento que dura, nesses casos, seis meses se o paciente após este período não mais apresentar os sintomas da TB. Em outros casos, os pacientes podem receber dosagens, medicação ou tempo de tratamento diferenciado.

A tuberculose é uma doença que tem cura. Diagnosticar a doença mais cedo é um dos principais desafios para o controle da TB nos Estados brasileiros. Quanto mais precoce for o diagnóstico, maior as chances de cura. Com números crescentes de casos registrados no País, as políticas de combate devem estar aliadas aos estudos apresentados. Diminuir custos e conhecer com profundidade a doença é importante. Os fatores que influenciam no tempo até cura dos pacientes infectados pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis* podem ajudar nas decisões dos órgãos de saúde. Políticas de combate e controle da TB adotadas com base científica podem levar a decisões com maior amplitude e melhores resultados. Nesse sentido, o principal tema deste trabalho é estudar o tempo até a cura de pacientes notificados com TB entre 2001 e 2011 no município de Curitiba.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1 MATERIAL

Para o desenvolvimento deste trabalho fez-se uso de um conjunto de dados contendo informações de pacientes com tuberculose registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do Estado do Paraná, os quais tiveram tratamento iniciado no período de 1º de janeiro de 2001 a 31 de dezembro de 2011, bem como de recursos computacionais para sua análise. Ambos são descritos a seguir.

#### 2.1.1 Conjunto de dados

O banco de dados, a partir do qual foi extraído o conjunto de dados analisado neste trabalho, foi cedido pela Dra. Marion Burger e contempla 36.611 registros de casos de tuberculose notificados no Estado do Paraná no período de 01/01/2001 a 30/10/2012 (FONSECA, 2013).

Neste trabalho, a análise restringiu-se aos pacientes residentes em Curitiba identificados como “casos novos” de TB pelo SINAN e que foram submetidos a tratamento no município de Curitiba. Um paciente é considerado um caso novo se este foi submetido a tratamento há menos de 30 dias ou se foi tratado de TB há mais de cinco anos. Ainda, por razões de incongruências encontradas nos dados devido a períodos de tratamento e/ou acompanhamento incompatível com o que se realiza na prática para esta doença, foram também considerado somente os pacientes com período de seguimento de no mínimo sessenta e no máximo quinhentos dias ([60-500]). Para a definição deste intervalo foi realizada consulta com a Dra. Marion Burger (médica pediatra e infectologia), que justificou ser este um intervalo de seguimento razoável para o tratamento desta doença.

Dentre os 4.408 pacientes que satisfizeram as restrições mencionadas, foram excluídos 13 com registros de óbito por tuberculose. Neste caso, acarretaria a presença de censuras informativas em função desses registros (BASTOS; ROCHA, 2006). Desse modo, as análises foram realizadas com base em um total de 4.395 pacientes que tiveram início do tratamento no

período de 01/01/2001 e 31/12/2011 e data final de atualização de seus registros em 30/10/2012.

A variável resposta considerada foi o tempo (em meses) decorrido desde o início do tratamento de TB até a cura, que é o evento de interesse nesse estudo. Para os pacientes em que a cura não foi observada (seja por abandono, óbito por outras causas (que não a TB), transferência de município, mudança de diagnóstico ou TB multirresistente), seus tempos foram considerados como tempos censurados (COLOSIMO; GIOLO, 2006).

Dentre as informações (covariáveis) disponíveis no banco de dados, são descritas no Quadro 1 as que foram consideradas nas análises com o objetivo de se investigar as que estariam associadas com o tempo até a cura da TB.

Quadro 1 - Descrição das covariáveis registradas para os pacientes diagnosticados com tuberculose no município de Curitiba entre 2001 e 2011

(continua)

COVARIÁVEL	CATEGORIA	DESCRIÇÃO
Gênero	M – Masculino F – Feminino	Gênero do paciente
Raça	1 – Branca 2 – Preta 3 – Amarela 4 – Parda 5 – Outras	Qual é a raça do paciente
Escolaridade	0- Analfabeto 1- 1º a 4º completo ou incompleto 2 - 1º grau completo ou incompleto 3 - 2º completo ou incompleto 4 - Superior completo ou incompleto 5 - Ignorado (NA, não se aplica)	Formação acadêmica do paciente
Idade	[0 - 10) [10 - 20) [20 - 30) [30 - 40) [40 - 50) [50 - 60) [+60))	Idade do paciente (em anos)

Quadro 1 - Descrição das covariáveis registradas para os pacientes diagnosticados com tuberculose no município de Curitiba entre 2001 e 2011

(continuação)

COVARIÁVEL	CATEGORIA	DESCRIÇÃO
Institucionalizado	1 - Não institucionalizado 2 - Presídio 3 - Outros (asilo, orfanato, hospital psiquiátrico) 4 - Ignorado(NA)	Situação do paciente que se encontra ou não em cárcere
Tipo de TB	1 - Pulmonar 2 - Extrapulmonar 3 - Pulmonar + Extrapulmonar	Forma clínica da tuberculose por ocasião da notificação segundo a sua localização
Doença trabalho	1 - Sim 2 - Não 3 - Ignorado(NA)	Se o paciente adquiriu a doença em decorrência das condições/situações de trabalho
Tratamento Supervisionado	1 - Sim 2 - Não 3 - Ignorado(NA)	Paciente foi indicado ao tratamento supervisionado por ocasião do diagnóstico
AIDS	1 - Sim 2 - Não 3 - Ignorado(NA)	Pergunta-se ao paciente se ele tem AIDS
Álcool	1 - Sim 2 - Não 3 - Ignorado(NA)	Pergunta-se ao paciente se ele é alcoólatra
Diabetes	1 - Sim 2 - Não 3 - Ignorado(NA)	Pergunta-se ao paciente se ele é diabético
Doença Mental	1 - Sim 2 - Não 3 - Ignorado(NA)	Pergunta-se ao paciente se ele tem alguma doença mental
Outros Agravos	1 - Sim 2 - Não 3 - Ignorado(NA)	Pergunta-se ao paciente se ele tem algum outro agravo
HIV	1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não realizado (em andamento, NA)	É realizado um exame para detecção do HIV
RHZ	1 - RHZ 2 - RH 3 - Outras combinações (R, H, Z, RZ, HZ ou outra)	Paciente faz uso do RHZ ou outra combinação no tratamento da TB

Quadro 1 - Descrição das covariáveis registradas para os pacientes diagnosticados com tuberculose no município de Curitiba entre 2001 e 2011

(conclusão)

COVARIÁVEL	CATEGORIA	DESCRIÇÃO
Etambutol	1 – Sim	Paciente está usando Etambutol no tratamento da TB
	2 – Não	
	3 – NA	
Estreptomicina	1 – Sim	Paciente está usando Estreptomicina no tratamento da TB
	2 – Não	
	3 – NA	
Etionamida	1 – Sim	Paciente está usando Etionamida no tratamento da TB
	2 – Não	
	3 – NA	
Outros Medicamentos	1 – Sim	Paciente está usando outro medicamento durante o tratamento da tuberculose
	2 – Não	
	3 – NA	

Fonte: Os autores (2014).

## 2.1.2 Recursos Computacionais

O pacote *Survival* disponível no *software* livre R (R DEVELOPMENT CORE TEAM, 2013), versão 3.0.1, foi utilizado para realizar as análises estatísticas, análises gráficas e tratamento do banco de dados.

## 2.2 MÉTODOS

Para analisar os dados dos pacientes diagnosticados com tuberculose descritos na Seção 2.1.1, foi feito uso da teoria de análise de sobrevivência. Esta teoria consiste na análise do tempo até um evento de interesse ao longo de um período de seguimento. Neste trabalho, o evento de interesse foi a cura dos pacientes diagnosticados com tuberculose no município de Curitiba e que iniciaram o tratamento no período de 2001 a 2011.

Como a cura não foi observada para todos os pacientes devido à ocorrência de transferência do paciente para outras regiões de atendimento, abandono do tratamento, óbito por outras causas (que não a TB), mudança de diagnóstico ou TB multirresistente, os tempos registrados para estes pacientes

até a ocorrência de um dos motivos mencionados foram incluídos nas análises como tempos parciais da resposta (denominados na literatura de tempos censurados).

Nesse contexto, os dados para cada paciente  $i$  ( $i = 1, \dots, 4.395$ ) ficam representados por  $(t_i, \delta_i, \mathbf{x}_i)$ , em que  $t_i$  corresponde ao tempo até a cura ou até a censura do paciente  $i$ ,  $\delta_i$  denota uma variável indicadora tal que  $\delta_i = 1$  se a cura foi observada e  $\delta_i = 0$ , caso contrário, e  $\mathbf{x}_i$  corresponde ao vetor de covariáveis observadas para o paciente  $i$ .

Em análise de sobrevivência as principais funções de interesse são:

- A função de sobrevivência,  $S(t)$ , que corresponde a probabilidade de um indivíduo sobreviver a um evento por mais do que um determinado tempo  $t$ , isto é,  $S(t) = P(T > t)$ ,
- A função taxa de cura (ou risco),  $\lambda(t)$ , que mede o risco de ocorrência do evento em  $(t, t + \Delta t)$  com  $\Delta t \rightarrow 0$ ,
- A função risco acumulado,  $\Lambda(t)$ , que mede o risco de ocorrência do evento desde o tempo inicial até um determinado tempo  $t$ , isto é:

$$\Lambda(t) = \int_0^t \lambda(u) d(u) = -\log(S(t)), \quad t > 0.$$

Uma relação importante entre a função de sobrevivência e a função de risco acumulado é expressa por:

$$S(t) = \exp\{-\Lambda(t)\} = \exp\left\{-\int_0^t \lambda(u) d(u)\right\}, \quad t > 0.$$

A seguir descreve-se brevemente a metodologia utilizada neste trabalho.

### 2.2.1 Estimador de Kaplan-Meier

O estimador não paramétrico de Kaplan-Meier, proposto por Kaplan e Meier em 1958 (KAPLAN; MEIER, 1958), tem por objetivo estimar a função de sobrevivência, sendo também utilizado para explorar, em um contexto descritivo, a influência que as covariáveis exercem sobre a variável resposta.

Para a construção deste estimador consideram-se tantos intervalos de tempos quantos forem o número de cura observada ao longo do tempo

considerado. A expressão deste estimador é dada como:

$$\hat{s}(t) = \prod_{j:t_j < t} \left(1 - \frac{d_j}{n_j}\right), t > 0,$$

com  $t_1 < t_2 \dots < t_k$  os  $k$  tempos distintos e ordenados de cura,  $d_j$  o número de cura em  $t_j, j = 1, \dots, k$ , e  $n_j$  o número de indivíduos sob risco em  $t_j$ , ou seja, os indivíduos que não obtiveram a cura e não foram censurados até o instante imediatamente anterior a  $t_j$ .

Algumas propriedades desse estimador são:

- I) é não-viciado para amostras grandes,
- II) é fracamente consistente,
- III) converge assintoticamente para um processo gaussiano e,
- IV) é estimador de máxima verossimilhança.

Neste trabalho, o estimador de Kaplan-Meier foi utilizado para investigar a influência que cada covariável exerce individualmente sobre o tempo até a cura dos pacientes (ou sobre uma função desses tempos), bem como para auxiliar a verificar a qualidade dos modelos ajustados.

### 2.2.2 Teste *logrank*

O teste *logrank* proposto por Mantel (1966) é um teste estatístico utilizado para comparar duas ou mais curvas de sobrevivência a fim de se concluir se estas apresentam ou não diferenças significativas entre si. A realização deste teste para dois grupos é realizada considerando  $k$  a quantidade de tempos de cura,  $O_{1j}$  o número de cura observada em um dos grupos em cada tempo de cura distinto  $t_j$  ( $j = 1, \dots, k$ ) e,  $E_{1j}$  e  $V_j$  o valor esperado e variância de  $O_{1j}$  respectivamente. A estatística do teste é expressa por:

$$T = \frac{[\sum_{j=1}^k (O_{1j} - E_{1j})]^2}{\sum_{j=1}^k V_j}.$$

Sob a hipótese nula do teste,  $H_0: S_1(t) = S_2(t)$ ,  $T$  segue distribuição qui-quadrado com 1 grau de liberdade.

Neste trabalho, o teste *logrank* foi utilizado para avaliar se as curvas de sobrevivência associadas às categorias de cada covariável descrita no Quadro 1 apresentavam diferenças significativas. Em caso afirmativo, a respectiva covariável foi considerada como uma candidata a compor o modelo de regressão ajustado em uma análise posterior.

### 2.2.3 Modelo de Regressão de Cox

O modelo de regressão de Cox (1972) é um dos modelos mais utilizados no contexto de análise de sobrevivência. Sua expressão é dada por:

$$\lambda(t|\mathbf{x}) = \lambda_0(t)g(\mathbf{x}'\boldsymbol{\beta}),$$

em que  $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_p)'$  é o vetor de valores observados das covariáveis,  $\boldsymbol{\beta}$  é o vetor de parâmetros desconhecidos associados às covariáveis e  $g(\cdot)$  é uma função não negativa tal que  $g(\mathbf{0}) = 1$ .

O modelo de Cox é denominado semiparamétrico por ser composto de um componente paramétrico e outro não paramétrico. O componente não paramétrico corresponde ao termo  $\lambda_0(t)$  ao qual não é assumida nenhuma forma paramétrica, e é usualmente denominado função de taxa de cura de base, pois  $\lambda(t|\mathbf{x}) = \lambda_0(t)$  para  $\mathbf{x} = \mathbf{0}$ . O componente paramétrico corresponde ao termo:

$$g(\mathbf{x}'\boldsymbol{\beta}) = \exp\{\mathbf{x}'\boldsymbol{\beta}\} = \exp\{\beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p\}.$$

O modelo de Cox somente pode ser utilizado quando a suposição de taxas de cura proporcionais for atendida, ou seja, quando a razão das taxas de cura para dois indivíduos quaisquer for constante ao longo do tempo  $t$ . Métodos que auxiliam a verificar a validade desta suposição são apresentados na Seção 2.2.5.

A estimação do vetor de parâmetros  $\boldsymbol{\beta}$  do modelo de Cox é feita pelo método de máxima verossimilhança parcial (COX, 1975) que, devido a presença de um componente não paramétrico no modelo, baseia-se na função de verossimilhança parcial expressa por:

$$L(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{i=1}^n \left( \frac{\exp\{x_j' \widehat{\boldsymbol{\beta}}\}}{\sum_{j \in R(t_i)} \exp\{x_j' \widehat{\boldsymbol{\beta}}\}} \right)^{\delta_i},$$

em que  $\delta_i$  é o indicador de cura e  $R(t_i)$  é o conjunto dos índices das observações sob risco no tempo  $t_i$ . Os valores de  $\boldsymbol{\beta}$  que maximizam a função  $L(\boldsymbol{\beta})$  correspondem a estimativa de  $\boldsymbol{\beta}$ .

#### 2.2.4 Teste de Wald

Para testar se o efeito de uma covariável é significativo no modelo, ou seja, testar as hipóteses  $H_0: \beta_m = 0$  versus  $H_a: \beta_m \neq 0$ ,  $m = 1, \dots, p$ , foi feito uso do teste de Wald (WALD; 1943), cuja estatística do teste é definida como:

$$W = \left( \frac{\widehat{\beta}_m}{\sigma(\widehat{\beta}_m)} \right)^2,$$

em que  $\sigma(\widehat{\beta}_m)$  denota o desvio padrão de  $\widehat{\beta}_m$ . Nota-se que assintoticamente a estatística  $W$  segue distribuição qui-quadrado com 1 grau de liberdade.

#### 2.2.5 Resíduos de Cox-Snell, martingal e deviance

Os resíduos de Cox-Snell (1968) são definidos para o modelo de Cox por:

$$\widehat{e}_i = \widehat{\Lambda}_0(t_i) \exp\left\{ \sum_{k=1}^p x_{ik} \widehat{\beta}_k \right\}, \text{ para } i = 1, \dots, n,$$

em que  $\widehat{\Lambda}_0(t)$  denota a função de taxa de cura acumulada, cuja estimativa é obtida por meio do estimador de Breslow dado por:

$$\widehat{\Lambda}_0(t) = \sum_{j: t_j < t} \frac{d_j}{\sum_{t \in R_j} \exp\{x_t' \widehat{\boldsymbol{\beta}}\}}.$$

Com base nestes resíduos, pode-se verificar a qualidade global do modelo ajustado. Para isto, tais resíduos devem seguir distribuição exponencial padrão ( $\lambda = 1$ ) para que o modelo seja considerado adequado.

Quanto à suposição de taxas de cura proporcionais, foi feito uso de medidas e testes baseados nos resíduos Schoenfeld (COLOSIMO; GIOLO, 2006). Métodos gráficos, embora possíveis, não foram muito apropriados neste trabalho em função da quantidade de dados ( $n = 4.395$ ). Optou-se, assim, pela

obtenção do coeficiente de correlação de Pearson ( $\rho$ ) entre tais resíduos e o tempo, cujos valores quanto mais próximos de zero mostram evidências a favor da suposição de taxas de cura proporcionais (COLOSIMO; GIOLO, 2006). Testes baseados nestes resíduos também foram realizados para testar a hipótese nula de taxas de cura proporcionais. Por exemplo, para se testar a hipótese nula de não violação da suposição de proporcionalidade para nenhuma das covariáveis no modelo, foi feito uso da estatística de teste a seguir:

$$P = \frac{(g-\bar{g})' S^* I S^{*'} (g-\bar{g})}{d \sum_k (g_k - \bar{g})^2},$$

em que  $I$  é a matriz de informação observada,  $d$  é o número de cura e  $s^* = dRI^{-1}$ , sendo  $R$  a matriz de dimensão  $d \times p$  dos resíduos de Schoenfeld não padronizados.  $P$  segue aproximadamente distribuição Qui-quadrado com  $p$  graus de liberdade, isto é,  $X^2_{p,1-\alpha}$ . Se  $P < X^2$  tabelado, não se rejeita  $H_0$ , o que implica em evidências de que a proporcionalidade não está sendo violada.

Dois outros resíduos também foram utilizados para verificar outros aspectos do modelo. São eles, os resíduos martingal e *deviance*. Os resíduos martingal são frequentemente utilizados para verificar a presença de pontos atípicos (*outliers*), bem como para verificar a forma funcional das covariáveis isto é, se existe a necessidade de se usar  $x_i^2$ ,  $x_i^{1/2}$ , etc., em vez de  $x_i$ , ou mesmo categorizar  $x_i$ , (COLOSIMO; GIOLO, 2006). Os resíduos martingal são definidos como:

$$\hat{m}_i = \delta_i - \hat{e}_i,$$

em que  $\delta_i$  denota a variável indicadora de cura e  $\hat{e}_i$  os resíduos de Cox-Snell.

Os resíduos *deviance*, que são uma tentativa de tornar os resíduos martingal mais simétricos em torno de zero, facilitam, em geral a detecção de *outliers* (COLOSIMO; GIOLO, 2006). Estes são definidos por:

$$\hat{d}_i = \text{sinal}(\hat{m}_i) [-2(\hat{m}_i + \delta_i \log(\delta_i - \hat{m}_i))]^{1/2}.$$

### 2.2.6 Métodos de seleção das covariáveis

Como há uma quantidade considerável de covariáveis no banco de dados, foram utilizados neste trabalho os métodos de seleção de covariáveis denominados *backward* e *forward* (CHARNET *et al.*, 2008). O método *backward* adiciona inicialmente todas as covariáveis ao modelo e, então, vai removendo as que não atenderem a significância estabelecida. Neste trabalho foi considerado nível de significância de 5%. Por outro lado, o método *forward* tem início sem nenhuma covariável no modelo e, então, vai adicionando, uma por vez, as covariáveis que atenderem a um nível de significância estabelecido. O método se encerra quando não existirem covariáveis com nível de significância menor ou igual ao estabelecido que possam entrar no modelo.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 ANÁLISES EXPLORATÓRIAS

Com o auxílio do *software R* foi realizada uma análise descritiva do conjunto de dados. A Tabela 1 sumariza tal análise apresentando para as covariáveis consideradas suas frequências absolutas e respectivos percentuais de pacientes, de cura e de censuras.

A partir da Tabela 1, nota-se que os 4.395 pacientes no estudo são, na sua maioria, do gênero masculino (61%) e de cor branca (61%). Quanto ao grau de escolaridade, a categoria de 1º grau completo concentrou o maior percentual (25%) e a categoria analfabeto o menor percentual (3%). A idade, considerada em sete faixas etárias, apresentou percentuais mais elevados nas faixas que compreenderam os pacientes com idade entre 20 e 50 anos. A idade média foi de 41 anos. A variável institucionalizada, que significa viver em clausura, apresentou apenas 2% dos pacientes vivendo deste modo. Quanto ao tipo de tuberculose (classificado em três categorias), observou-se 75% dos pacientes com TB pulmonar, seguido de 21% com TB extrapulmonar e 4% com TB pulmonar + extrapulmonar. Apenas 1% dos pacientes apresentou TB relacionada ao trabalho e 50% teve tratamento supervisionado.

Quanto à covariável outros agravos observam-se a partir da Tabela 1 (conclusão) pacientes com AIDS (15%), alcoólatras (11%), diabéticos (3,7%), doentes mentais (1,8%) e com outros agravos agrupados de preenchimento livre (10%). Observaram-se, ainda, 16% portadores de HIV com resultado positivo de exames laboratoriais. Em relação aos medicamentos utilizados no tratamento, 98% dos pacientes receberam o tratamento padronizado que compreende a combinação RHZ (R - rifampicina, H - isoniazida e Z - pirazinamida). O medicamento etambutol foi ainda administrado a 18% dos pacientes, assim como estreptomicina a 1% e etionamida a 14 pacientes.

Tabela 1 - Análise descritiva das covariáveis registradas para 4.395 pacientes diagnosticados com tuberculose em Curitiba entre 2001 e 2011

(continuação)

<b>Covariável</b>	<b>Categorias</b>	<b>N</b>	<b>Freq.</b>	<b>Censura</b>	<b>Cura</b>	<b>% Censura</b>	<b>% Cura</b>
Gênero	Feminino	1699	39%	226	1473	13%	87%
	Masculino	2696	61%	569	2127	21%	79%
Raça	Branca	2667	61%	462	2205	17%	83%
	Preta	202	5%	37	165	18%	82%
	Amarela	25	1%	2	23	8%	92%
	Parda	458	10%	111	347	24%	76%
	Outros	1043	24%	183	860	18%	82%
Escolaridade	Analfabeto	110	2,5%	23	87	21%	79%
	1º a 4º Compl.	474	10,8%	105	369	22%	78%
	1º grau compl.	1094	24,9%	216	878	20%	80%
	2º compl.	821	18,7%	107	714	13%	87%
	Superior compl.	373	8,5%	36	337	10%	90%
	Ignorado	1523	34,7%	308	1215	20%	80%
Idade	[0 - 10)	80	2%	12	68	15%	85%
	[10 - 20)	282	6%	34	248	12%	88%
	[20 - 30)	1026	23%	184	841	18%	82%
	[30 - 40)	1069	24%	237	831	22%	78%
	[40 - 50)	935	21%	167	768	18%	82%
	[50 - 60)	546	12%	73	473	13%	87%
	[+60])	457	10%	87	370	19%	81%
Institucionalizado	Não insti.	2467	56%	440	2027	18%	82%
	Presídio	34	1%	6	28	18%	82%
	Outros	43	1%	14	29	33%	67%
	Ignorado	1851	42%	335	1516	18%	82%
Tipo de TB	Pulmonar	3289	75%	582	2707	18%	82%
	Extrapulmonar	911	21%	163	748	18%	82%
	Pulmonar + Extra	195	4%	50	145	26%	74%
Doença trabalho	Sim	61	1%	7	54	11%	89%
	Não	3731	85%	687	3044	18%	82%
	Ignorado	603	14%	101	502	17%	83%
Tratamento Supervisionado	Sim	2204	50%	399	1805	18%	82%
	Não	1628	37%	286	1342	18%	82%
	Ignorado	563	13%	110	453	20%	80%

Tabela 1 - Análise descritiva das covariáveis registradas para 4.395 pacientes diagnosticados com tuberculose em Curitiba entre 2001 e 2011

(conclusão)

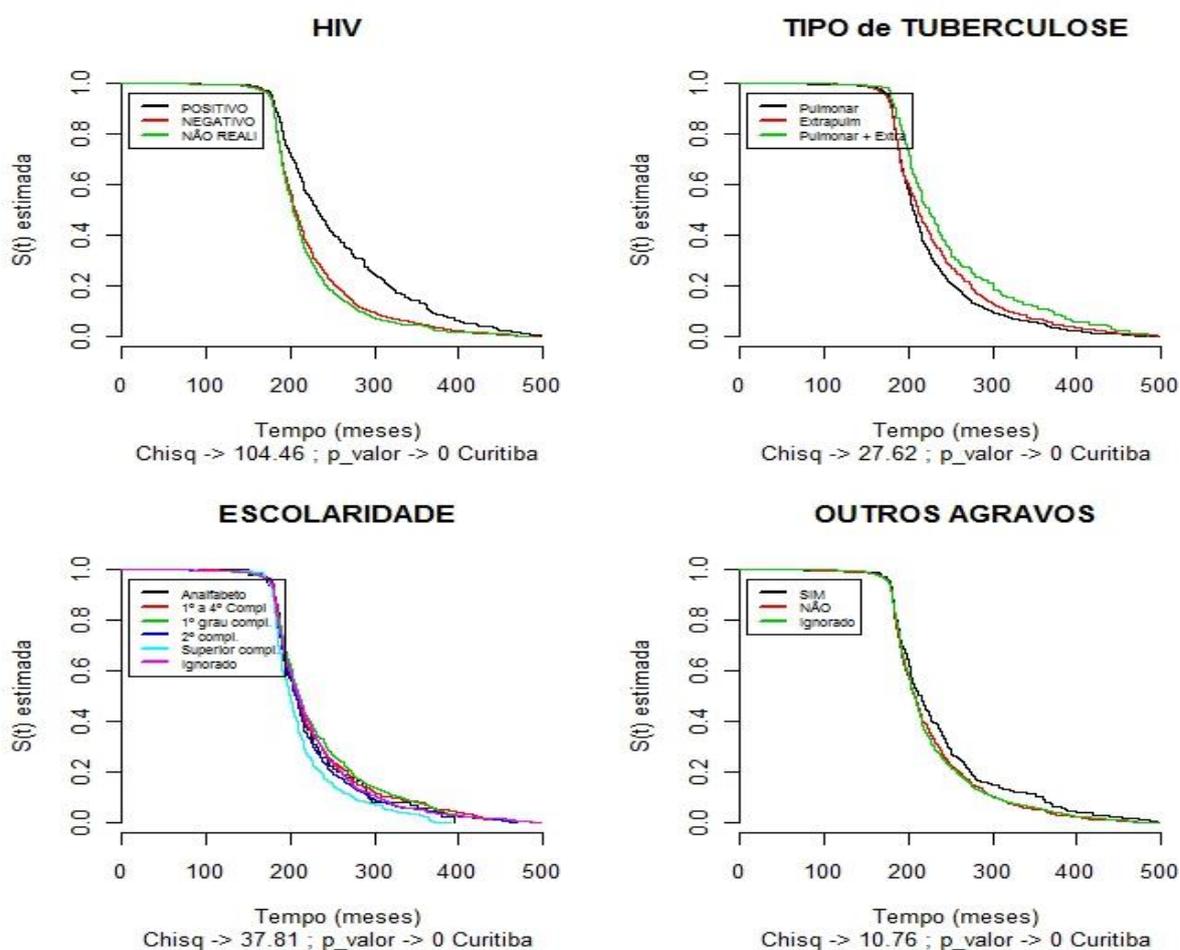
Covariável	Categorias	N	Freq.	Censura	Cura	% Censura	% Cura
AIDS	Sim	675	15%	237	438	35%	65%
	Não	1670	38%	250	1420	15%	85%
	Ignorado	2050	47%	308	1742	15%	85%
Álcool	Sim	496	11%	132	364	27%	73%
	Não	1792	41%	289	1503	16%	84%
	Ignorado	2107	48%	374	1733	18%	82%
Diabetes	Sim	164	3,70%	27	137	16%	84%
	Não	2052	46,70%	373	1679	18%	82%
	Ignorado	2179	49,60%	395	1784	18%	82%
Doença Mental	Sim	81	1,80%	20	61	25%	75%
	Não	2092	47,60%	374	1718	18%	82%
	Ignorado	2222	50,60%	401	1821	18%	82%
Outros Agravos	Sim	449	10%	111	338	25%	75%
	Não	1654	38%	277	1377	17%	83%
	Ignorado	2292	52%	407	1885	18%	82%
HIV	Positivo	695	16%	244	451	35%	65%
	Negativo	2563	58%	381	2182	15%	85%
	Não realizado	1137	26%	170	967	15%	85%
RHZ	RHZ	4323	98%	773	3550	18%	82%
	RH	34	1%	9	25	26%	74%
	Outras Comb.	38	1%	13	25	34%	66%
Etambutol	Sim	809	18%	140	669	17%	83%
	Não	3583	82%	654	2929	18%	82%
	NA	3	≈0%	1	2	33%	67%
Estreptomicina	Sim	28	1%	12	16	43%	57%
	Não	4364	99%	782	3582	18%	82%
	NA	3	≈0%	1	2	33%	67%
Etionamida	Sim	14	≈0%	5	9	36%	64%
	Não	4374	100%	789	3585	18%	82%
	NA	7	≈0%	1	6	14%	86%
Outros Medicamentos	Sim	62	1%	24	38	39%	61%
	Não	4295	98%	762	3533	18%	82%
	NA	38	1%	9	29	24%	76%

Fonte: Os autores (2014).

Quanto ao percentual de cura em 30/10/2012 (data final de atualização dos registros), observou-se 82% dos pacientes com registro de cura após o tratamento. Entre os registros censurados, 127 pacientes (3%) foram a óbito por outras causas (que não a TB) e 82 (2%) tiveram seu diagnóstico alterado no decorrer do tratamento.

Com o objetivo de investigar a associação das covariáveis descritas na Tabela 1 com o tempo até a cura, foram obtidas as curvas de sobrevivência estimadas pelo método de Kaplan-Meier para cada uma delas. A Figura 1 apresenta tais curvas para as covariáveis: HIV, tipo de tuberculose, escolaridade e outros agravos. Para as demais covariáveis, as curvas podem ser visualizadas no Apêndice A.

Figura 1 - Curvas de sobrevivência obtidas pelo método de Kaplan-Meier e teste logrank para as covariáveis HIV, tipo de tuberculose, escolaridade e outros agravos



A fim de testar se as curvas obtidas apresentam diferenças significativas, têm-se na Tabela 2 os respectivos valores do teste *logrank* e valores *p* associados. Observa-se que as possíveis candidatas ao modelo de Cox (valores *p* abaixo de 5%) são: gênero, escolaridade, tipo de tuberculose, doença trabalho, AIDS, outros agravos, HIV e outros medicamentos.

Tabela 2 - Resultados dos testes *logrank* associados às covariáveis observadas

<b>COVARIÁVEL</b>	<b>Estatística do teste</b>	<b>valor p</b>
Gênero	4,2	0,04
Raça	3,34	0,5
Escolaridade	37,81	≈0
Idade	5,77	0,45
Institucionalizado	5,47	0,14
Tipo de TB	27,62	≈0
Doença Trabalho	11,73	≈0
Tratamento Supervisionado	0,04	0,84
AIDS	98,71	≈0
Álcool	3,22	0,2
Doença Mental	0,56	0,75
Outros Agravos	10,76	≈0
HIV	104,46	≈0
RHZ	7,17	0,41
Etambutol	1,6	0,21
Estreptomicina	4,35	0,04
Etionamida	3,87	0,05
Outros Medicamentos	11,13	≈0

Fonte: Os autores (2014).

### 3.2 RESULTADOS DO MODELO DE COX

Em um primeiro momento, modelos de regressão paramétricos foram utilizados para modelar o tempo até a cura dos pacientes diagnosticados com TB. Considerando as covariáveis citadas na Tabela 1 encontrou-se o modelo log-normal como sendo o mais adequado dentre os considerados (Exponencial, Weibull e log-normal). Utilizando para este modelo a estratégia de seleção de covariáveis *backward*, descrita na Seção 2.2.6, foram encontradas as seguintes covariáveis com efeito significativo: HIV, tipo de tuberculose, escolaridade, outros agravos e diabetes.

Outra forma de modelagem considerada foi feita com base no modelo semiparamétrico de Cox. Para este modelo, foi obtido o mesmo conjunto de covariáveis com efeito significativo identificado no modelo paramétrico log-normal (isto é, HIV, tipo de tuberculose, escolaridade, outros agravos e diabetes). Esse fato mostra que as covariáveis selecionadas são realmente importantes para descrever o tempo até a cura da TB.

Dentre os dois modelos candidatos para modelar os tempos até a cura da TB (log-normal e o de Cox) optou-se, neste trabalho, pelo modelo de Cox por ser extensivamente utilizado em estudos médicos.

No decorrer do procedimento de seleção de covariáveis, notou-se que a covariável AIDS apresentou uma alta correlação com a covariável HIV. Como a primeira (AIDS) resultou da resposta fornecida pelos próprios pacientes e a segunda (HIV) resultou de exames laboratoriais, optou-se pela manutenção da covariável HIV nos modelos, por se ter maior confiabilidade nos resultados registrados.

A covariável “outros medicamentos” apresentou valor  $p$  próximo de zero no teste *logrank* (Tabela 2), contudo não apresentou efeito significativo no modelo final. Para esta covariável foi observado apenas 64 pacientes com resposta positiva (primeira categoria). O mesmo fato ocorreu com a covariável “estreptomicina” e a covariável “doença trabalho”, as quais apresentaram 28 e 61 casos registrados, respectivamente.

Resultados associados ao modelo de Cox final com as estimativas dos parâmetros significativos são mostrados na Tabela 3. A primeira categoria de cada covariável foi considerada como a categoria de referência, isto é:

escolaridade (analfabeto), tipo de tuberculose (pulmonar), HIV (positivo), outros agravos (sim) e diabetes (sim).

Tabela 3 - Estimativas associadas ao modelo de Cox ajustado aos dados de pacientes diagnosticados com TB

<b>Covariáveis e categorias</b>	<b>coef</b>	<b>Exp(coef)</b>	<b>Exp(-coef)</b>	<b>I.C<sub>95%</sub></b>	<b>Exp(coef)</b>
Escolaridade (1º a 4º completa)	-0,07240	0,9302	1,0751	0,7349	1,1773
Escolaridade (1º grau compl.)	-0,10828	0,8974	1,1144	0,7193	1,1195
Escolaridade (1º a 4º Compl.)	0,03578	1,0364	0,9648	0,8285	1,2965
Escolaridade (superior comp.)	0,27104	1,3113	0,7626	1,0342	1,6627
Escolaridade (ignorado)	-0,02759	0,9728	1,0280	0,7819	1,2103
Tipo de TB (extrapulmonar)	-0,11845	0,8883	1,1258	0,8180	0,9646
Tipo de TB (pulmonar + extra)	-0,22531	0,7983	1,2527	0,6737	0,9458
HIV (negativo)	0,44452	1,5597	0,6411	1,4059	1,7304
HIV (não realizado)	0,51515	1,6739	0,5974	1,4920	1,8779
Outros Agravos (não)	0,11911	1,1265	0,8877	0,9941	1,2766
Outros Agravos (ignorado)	0,20977	1,2334	0,8108	1,0652	1,4281
Diabetes (não)	0,20606	1,2288	0,8138	1,0200	1,4804
Diabetes (ignorado)	0,09954	1,1047	0,9053	0,9177	1,3297

Fonte: Os autores (2014).

Com a finalidade de verificar a suposição de taxas de cura proporcionais para o modelo de Cox, foram observados os resultados dos coeficientes de correlação de *Pearson* ( $p$ ) entre os resíduos de Schoenfeld e os tempos, conforme mostrado na Tabela 4. Observa-se que os valores de rho estão próximos de zero indicando que não há evidências de violação da suposição de taxas de cura proporcionais para o modelo ajustado.

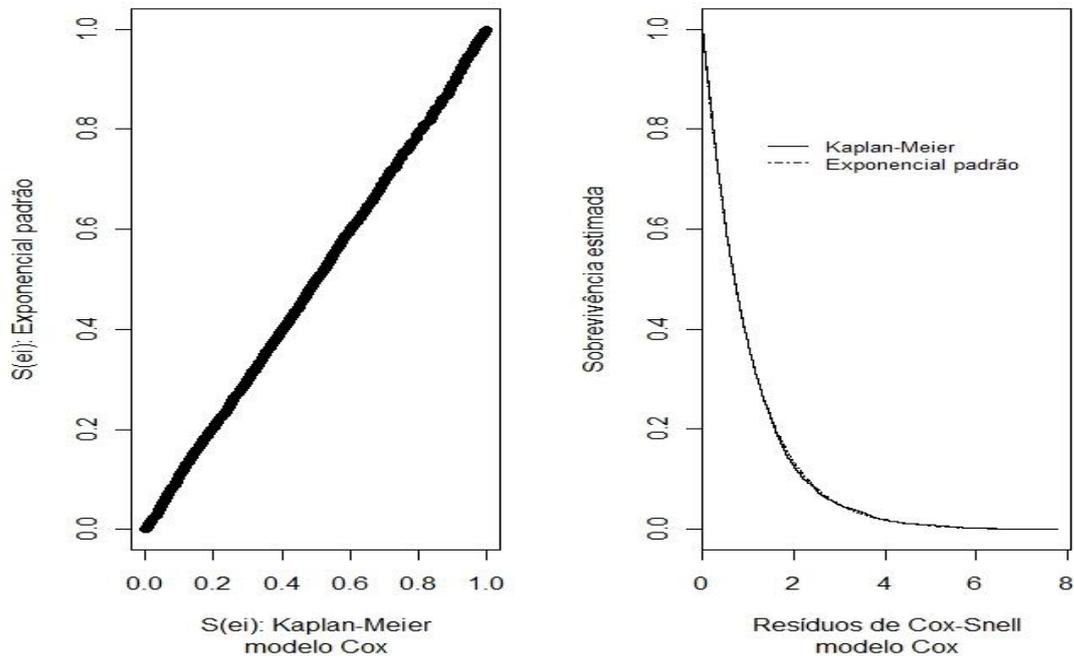
Tabela 4 - Medidas e testes obtidos para averiguar a suposição de taxas de cura proporcionais assumida para o modelo de Cox ajustado

<b>Covariável</b>	<b>Rho (<math>\rho</math>)</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>valor p</b>
Escolaridade (1 <sup>o</sup> a 4 <sup>o</sup> Compl.)	0,00316	0,03603	0,84946
Escolaridade (1 <sup>o</sup> grau compl.)	0,00101	0,0037	0,95153
Escolaridade (2 <sup>o</sup> grau compl.)	0,00352	0,04481	0,83236
Escolaridade (superior comp.)	0,00164	0,00975	0,92136
Escolaridade (ignorado)	0,00062	0,00139	0,97031
Tipo de TB (extrapulmonar)	0,01813	1,18692	0,27595
Tipo de TB (pulmonar+extra)	0,02341	1,96648	0,16082
HIV (Não)	0,02924	3,03747	0,08136
HIV (Não realizado)	0,02425	2,09632	0,14765
Outros Agravos (Não)	0,00623	0,14021	0,70807
Outros Agravos (ignorado)	0,01046	0,40483	0,5246
Diabetes (Não)	-0,0043	0,06753	0,79497
Diabetes (Ignorado)	0,00721	0,18649	0,66585
GLOBAL	NA	8,03361	0,8414

Fonte: Os autores (2014).

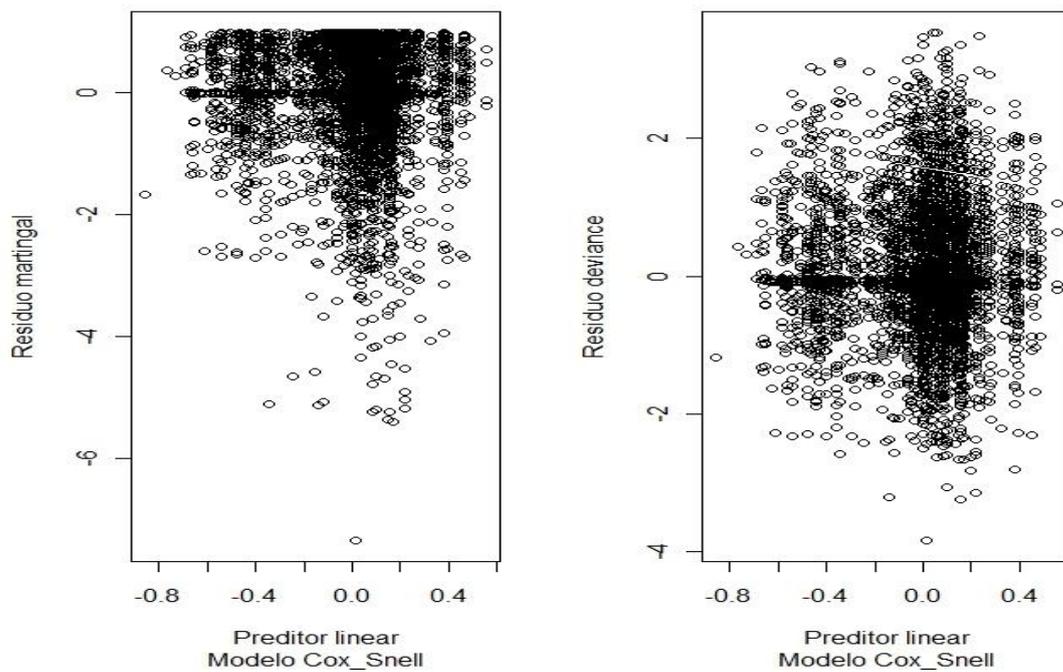
Para averiguar a qualidade global de ajuste do modelo de Cox foram utilizados os resíduos de Cox-Snell, martingal e *deviance*. A partir da Figura 2, observa-se que o modelo apresenta ajuste satisfatório, uma vez que os resíduos de Cox-Snell seguem distribuição exponencial padrão. Quanto aos gráficos dos resíduos martingal e *deviance* dispostos na Figura 3, nota-se que estes não apresentam pontos que possam ser considerados atípicos (*outliers*).

Figura 2 – Análise gráfica dos resíduos de Cox-Snell



Fonte: Os autores (2014).

Figura 3 – Análise gráfica dos resíduos martingal e deviance



Fonte: Os autores (2014).

A partir dos resultados obtidos para o modelo ajustado apresentados na Tabela 3, é possível observar que a categoria “superior completo” da covariável escolaridade apresentou efeito diferente das demais categorias. Os pacientes com escolaridade superior completo (ou incompleto) apresentaram taxa de cura da TB 1,31 vezes a dos pacientes analfabetos (nível de significância de 5%).

Quanto à covariável “tipo de tuberculose”, esta apresentou diferenças significativas entre as categorias. Para os pacientes com TB pulmonar a taxa de cura de TB foi  $\exp\{-(-0,11845)\} = 1,12$  vezes a dos pacientes diagnosticados com TB extrapulmonar e 1,25 a dos pacientes diagnosticados com os dois tipos de TB (pulmonar e extrapulmonar).

Ainda, para os pacientes com TB em que o resultado do exame laboratorial de HIV foi negativo, a taxa de cura de TB foi de 1,56 vezes a dos pacientes com resposta positiva para o vírus HIV. Já para a categoria HIV ignorada encontrou-se taxa de cura de TB 1,67 vezes a dos portadores do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV +).

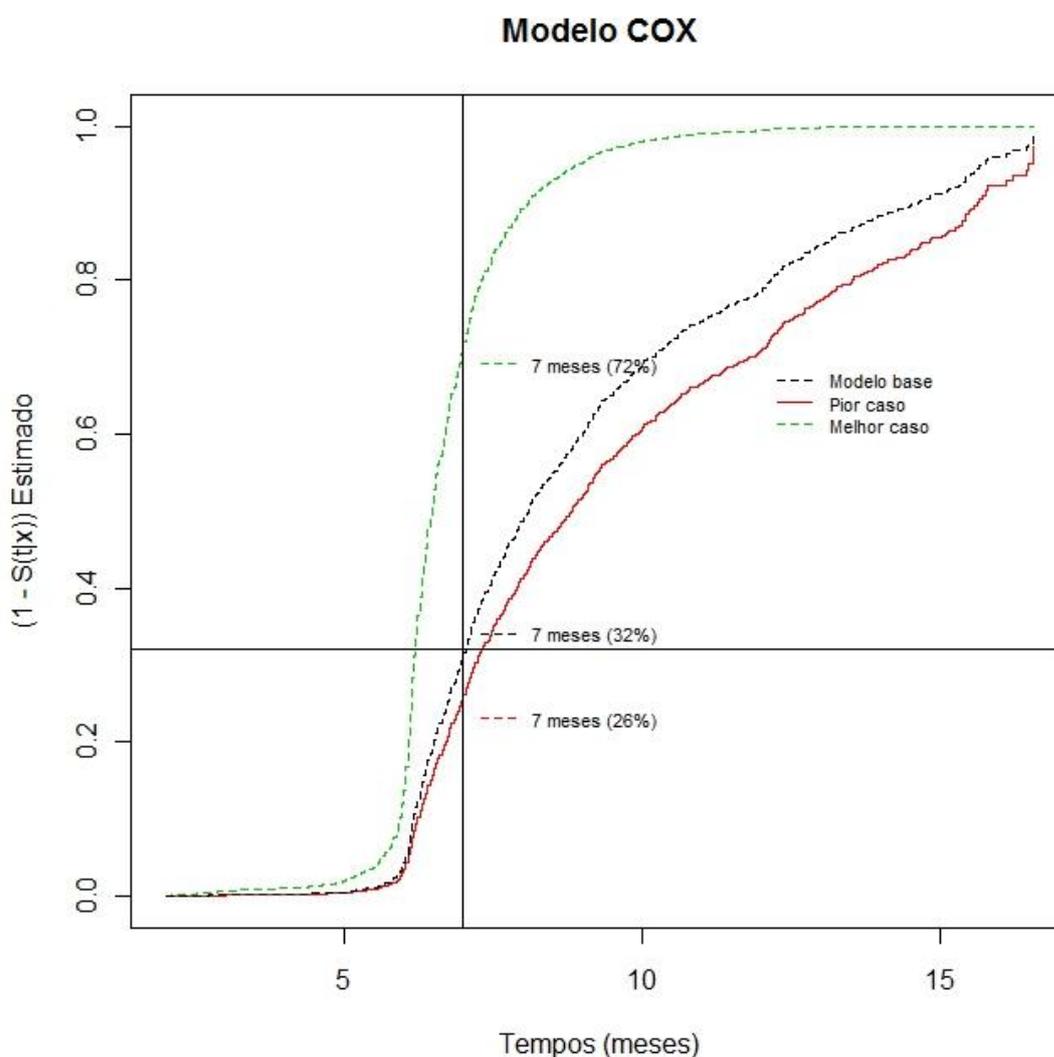
No que se refere à covariável “outros agravos”, a taxa de cura de TB dos pacientes classificados na categoria “outros agravos ignorado” foi 1,23 vezes a daqueles com outros agravos (agravos +). Já para os pacientes sem registros de outros agravos (agravos -), a taxa de cura de TB foi 1,12 vezes a dos pacientes com registros de agravos.

Foi ainda observado que os pacientes sem diabetes apresentaram taxa de cura de TB 1,23 vezes a daqueles com diabetes. Para os pacientes os quais não se tinha disponível informação sobre o diabetes, obteve-se taxa de cura de TB não diferente dos com diabetes (valor  $p = 0,29$ ).

A partir do modelo de Cox ajustado foram estimadas as curvas de sobrevivência para duas situações. Para a primeira situação foi escolhida uma das combinações das categorias das covariáveis que produziu uma das menores taxas de cura de TB e, para a segunda, a que produziu uma das maiores taxas de cura de TB. As combinações escolhidas foram, respectivamente: 1ª) pacientes analfabetos, com TB pulmonar e extrapulmonar, HIV com resultado positivo, outros agravos sim e diabético; 2ª) pacientes com curso superior completo, TB pulmonar, HIV com resultado negativo, sem registro de outros agravos e não diabético.

A Figura 4 mostra as correspondentes curvas  $F(t | \mathbf{x}) = 1 - S(t | \mathbf{x})$  para as duas situações mencionadas, bem como para a situação basal (isto é, na ausência de covariáveis). A partir de tais curvas, pode-se observar que com sete meses após o início do tratamento tem-se 72% dos pacientes curados na melhor situação (2ª combinação) contra apenas 26% dos pacientes curados na pior situação (1ª combinação). O percentual de 32% corresponde à cura no modelo base (sem considerar covariáveis) aos 7 meses.

Figura 4 – Curvas de sobrevivência estimadas a partir do modelo final ajustado para os dados de pacientes diagnosticados com TB



Fonte: Os autores (2014).

## 4 CONCLUSÕES

A TB é uma doença que tem uma alta taxa de cura. Porém, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a TB mata aproximadamente dois milhões de pessoas a cada ano. Estimou-se que entre 2002 e 2020 aproximadamente um bilhão de indivíduos serão infectados. Desses pacientes infectados com o vírus da TB 150 milhões apresentarão diagnósticos positivos da doença resultando em 36 milhões de mortes por TB (WHO, 2012).

Neste trabalho foi analisado o tempo até a cura de 4.395 pacientes diagnosticados com tuberculose no município de Curitiba. Utilizou-se o modelo de regressão de Cox com as seguintes covariáveis com efeito significativo: HIV, tipo de tuberculose, escolaridade, outros agravos e diabetes.

Das análises realizadas observou-se que o nível de escolaridade influenciou no tempo até a cura da TB. Pacientes com nível superior completo apresentaram taxa de cura mais elevada do que os pacientes nas demais categorias de escolaridade. De modo geral, foi possível observar, com base nos dados de pacientes do município de Curitiba, que aqueles com escolaridade superior completo, tuberculose pulmonar, não diabético, HIV negativo e sem outros agravos apresentaram tempo estimado até a cura de 9,5 meses com intervalo de 95% de confiança de ([8,8; 11,7]) meses. Por outro lado, pacientes com as mesmas características anteriores (TB pulmonar, não diabético, não HIV e sem outros agravos), porém analfabetos apresentaram tempo estimado até a cura de 11,1 meses com I.C. de 95% igual à ([9,7; 14,5]) meses.

Quanto à forma de TB (pulmonar, extrapulmonar ou pulmonar + extrapulmonar), o estudo realizado apresentou taxa mais elevada de cura para pacientes diagnosticados com tuberculose pulmonar. O estudo indicou também que a TB associada com outros agravos diminui a taxa de cura. Observou-se, ainda, que os pacientes diagnosticados com HIV positivo apresentaram taxa de cura inferior e tempo até a cura superior aos com HIV negativo. Este fato vem de encontro ao esquema especial de tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde (Anexo A). A literatura menciona ainda que apesar da TB ser uma doença curável (desde que se faça o tratamento completo com os medicamentos adequados, doses corretas e por tempo suficiente), ainda é a

primeira causa de óbito entre pessoas que vivem com HIV, sendo inclusive frequente a descoberta de soro positividade para HIV durante o diagnóstico de TB (BRASIL, 2011).

Também foi observado, neste trabalho, que pacientes diabéticos com TB têm seu tempo até a cura prolongada por este agravo. O Ministério da Saúde também adota um esquema diferenciado para esta categoria de pacientes.

Vale ressaltar, que embora o modelo de Cox encontrado seja satisfatório aos dados apresentados, não poderá ser representativo de outro município, pois pode haver divergências entre as regiões e medidas adotadas pelos postos de saúde.

## REFERÊNCIAS

BASTOS, J.; ROCHA, C. Análise de sobrevivência: conceitos básicos. **Arq Med [online]**. 2006, vol.20, n.5-6, pp. 185-187. ISSN 0871-3413.

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](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](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.

COX, D.R. Partial likelihood, **Biometrika**, 62, 269-276, 1975.

COX, D.R., Snell, E.J. A general definition of residuals. **Journal of the Royal Statistical Society B**, 30, 248-275, 1968.

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. **Rev Bras Epidemiol**, 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.; VALIMB A. R. M.; SILVA M. S. N.; RODRIGUES V. S. Tuberculose resistente: revisão molecular. **Revista de Saúde Pública**, v. 36, p. 525-532, 2002.

SERPEJANTE, CAROLINA, **MINHA VIDA 2012**. Disponível em:<<http://www.minhavidacom.br/saude/materias/14923-tuberculose-extrapulmonar-e-comum-e-tem-tratamento>>. Acesso em: 10 fev. 2014.

SILVA-SOBRINHO; ANDRADE A. R.; PONCE M.A.Z.; WY SOCKI A.D.; BRUNELLO M.E.; SCATENA T.C. Retardo no diagnóstico da tuberculose em município da tríplice fronteira Brasil, Paraguai e Argentina. **Rev Panam Salud Publica**, 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 Sci. Health Sci**. Maringá, v. 27, n. 2, p. 183-188, 2005.

WALD A., Tests of statistical hypotheses concerning several parameters when the number of observations is large. **Trans. Amer. Math. Soc.**, v. 54, p. 426-482, 1943.

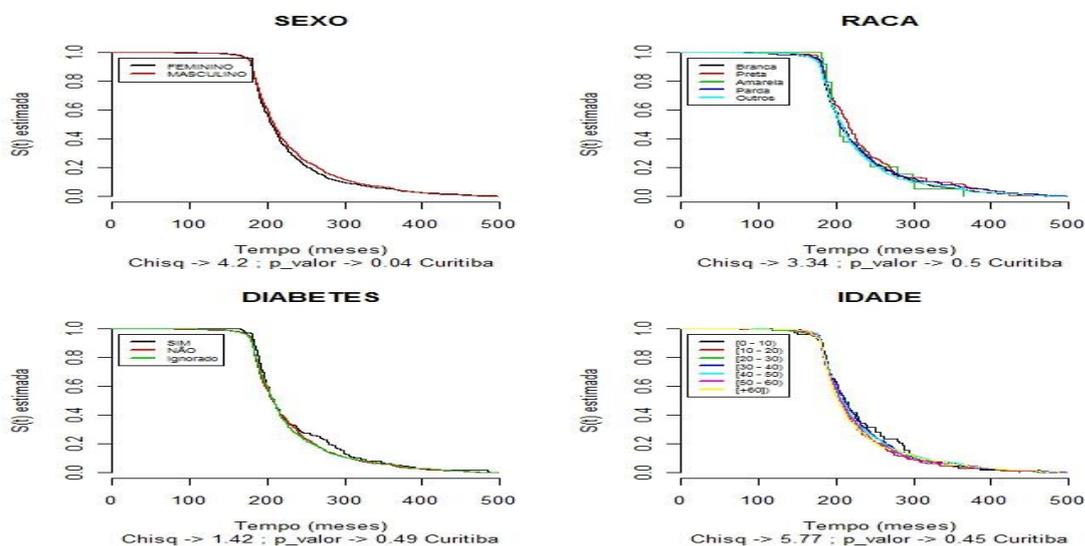
WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Tuberculosis Report 2012**. Disponível em: <[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf)>. Acesso em: 08 fev. 2014.

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.

## APÊNDICES

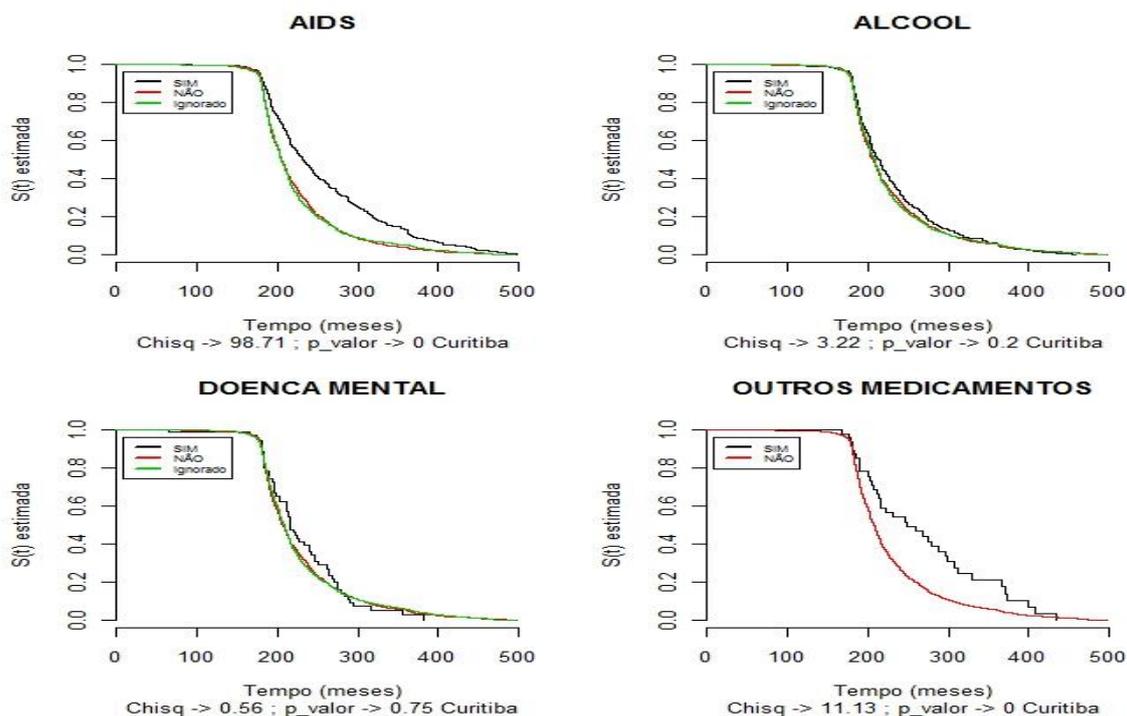
## APÊNDICE A

Figura A1 – Curvas de sobrevivência obtidas pelo método de Kaplan-Meier para as covariáveis sexo, raça, diabetes e idade



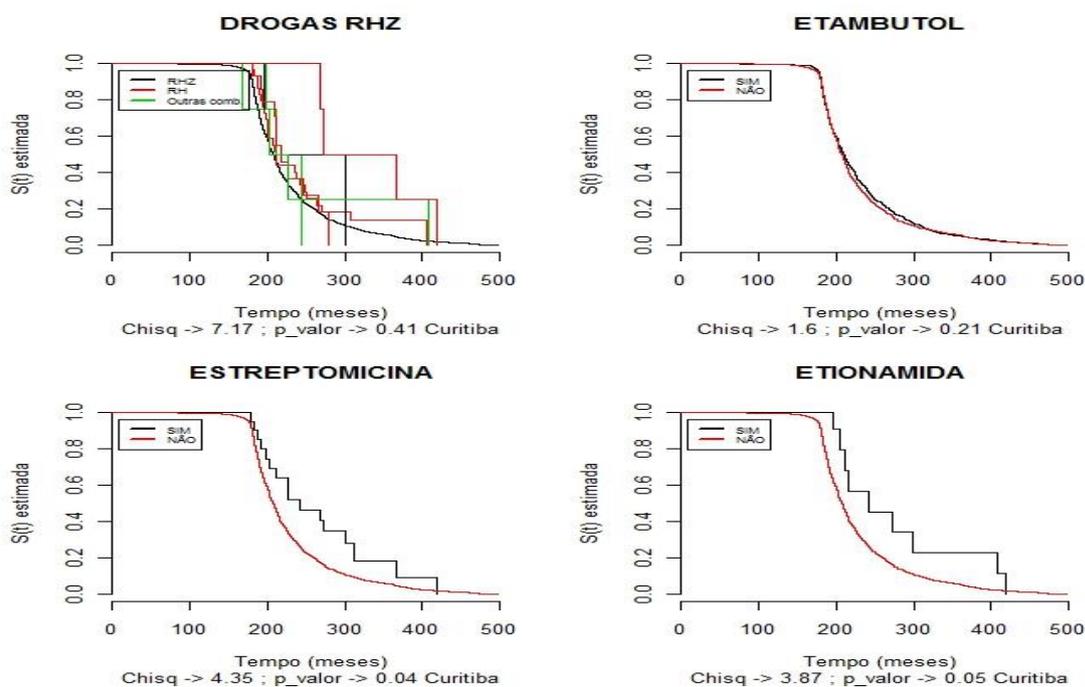
Fonte: Os autores (2014)

Figura A2 - Curvas de sobrevivência obtidas pelo método de Kaplan-Meier para as covariáveis AIDS, álcool, doença mental e outras drogas



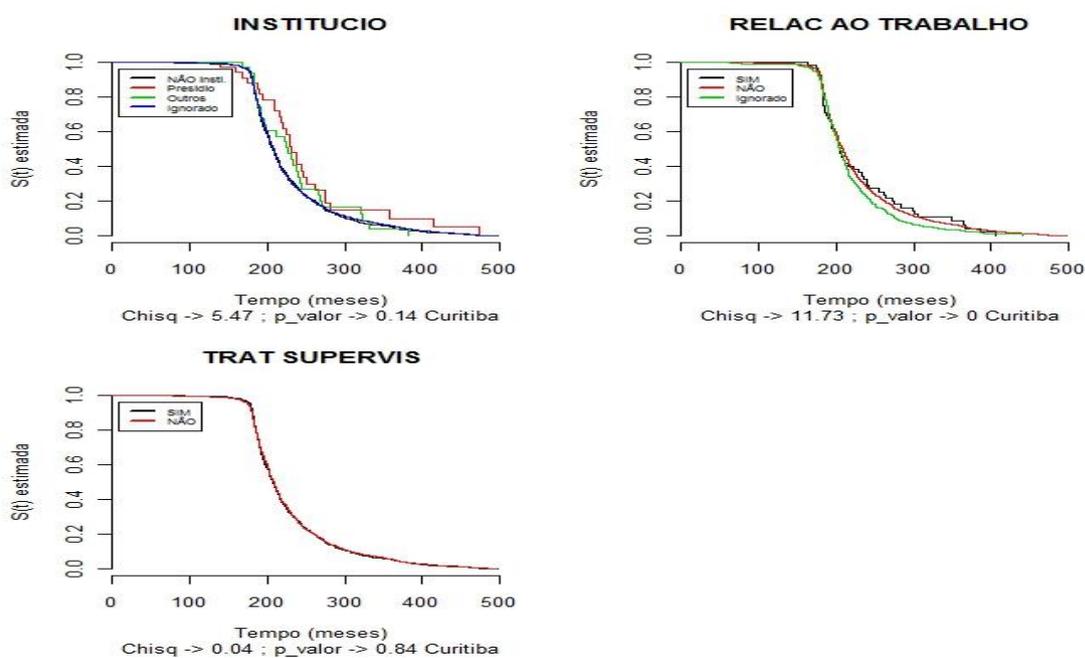
Fonte: Os autores (2014).

Figura A3 – Curvas de sobrevivência obtidas pelo método de Kaplan-Meier para as covariáveis drogas RHZ, etambutol, estreptomicina e etionamida



Fonte: Os autores (2014).

Figura A4 – Curvas de sobrevivência obtidas pelo método de Kaplan-Meier para as covariáveis: institucionalizado (se vive em cárcere), doença trabalho e tratamento supervisionado



Fonte: Os autores (2014).

## ANEXO A

Quadro A – Esquema parcial de tratamento da TB preconizado pelo Ministério da Saúde para crianças, adultos e gestantes

SITUAÇÃO	TRATAMENTO	
<b>PACIENTE VIRGEM DE TRATAMENTO</b> (nunca fez uso ou usou por tempo inferior a 30 dias)	<b>Esquema</b>	
	1º fase	2º fase
	2 meses RHZ	4 meses RH
<b>RECIDIVA APÓS ABANDONO</b> (fez uso prévio de esquema 1 por tempo maior que 30 dias) ou <b>RECIDIVA APÓS CURA</b> (até 5 anos após tratamento)	<b>Esquema 1R</b>	
	1º fase	2º fase
	2 meses RHZE	4 meses RHE
<b>SISTEMA NERVOSO CENTRAL</b>  Associar corticoide	<b>Esquema 2</b>	
	1º fase	2º fase
	2 meses RHZ	7 meses RH
<b>FALÊNCIA DO ESQUEMA 1 e/ou 1R</b>	<b>Esquema 3</b>	
	1º fase	2º fase
	3 meses SETeZz	9 mês EtE
<b>FALÊNCIA DO ESQUEMA - 3</b> ou <b>RECIDIVA APÓS CURA</b> <b>RESISTÊNCIA COMPROVADA A ISONIAZIDA + RIFAMPICINA</b>	<b>Esquema para MDR:</b>	
	1º fase	2º fase
	12 meses AOECT	6 meses OECT
<b>TB CUÂNEA E OFTALMOLÓGICA</b>	<b>Esquema 1 prolongado</b>	
	1º fase	2º fase
	2 meses RHZ	4 meses RH + 6 meses H
<b>PACIENTES COM DIABETES MELITUS INSULINO DEPENDENTES</b>	<b>Esquema 1 prolongado</b>	
	2 meses RHZ	7 meses RH
<b>PACIENTES COM HIV/AIDS</b>	<b>Esquema especial</b>	

Fonte: Programa Nacional de Controle da Tuberculose do Ministério da Saúde.

Notas: Rifampicina (R); Isoniazida (H); Pirazinamida (Z); Etambutol (E);

Estreptomicina (S); Etionamida (Et); Amicaina (A); ofloxacina (O);

Clofazimina (C); Terizidona(T); Multidroga resistência (MDR).