

REGRA DE PREVISÃO INTERPRETÁVEL PARA O SUCESSO NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE NOS HOSPITAIS DE MOÇAMBIQUE

TETE, Oclídio Francisco¹; MATIACO, Presseguido Bunaia².

doi: <https://doi.org/10.60035/1678-0795.momentum-v2n21-477>

RESUMO

Buscou-se, neste trabalho, analisar a regra de previsão interpretável para o sucesso no tratamento da tuberculose nos hospitais de Moçambique. Tuberculose é uma das doenças infecciosas transmitidas por meio de gotículas respiratórias, que são liberadas quando uma pessoa infectada tosse, espirra ou fala. Neste estudo, foram criados dois modelos: regressão logística e árvore de classificação, onde as variáveis hepatite e diarreia foram explicativas nos dois e a variável anorexia foi explicativa na árvore de classificação. Para o modelo de regressão logística, mostrou que o paciente que desenvolve hepatite na tomada de medicamentos a probabilidade de sucesso é reduzida 2.5311 vezes em relação ao paciente que não desenvolve, e ao paciente em que é provocada a diarreia pelos medicamentos a probabilidade de sucesso no tratamento é reduzida quase duas vezes em relação ao paciente em que não é provocada a diarreia.

Palavras-chave: Regra de previsão. Interpretabilidade. Tratamento da tuberculose.

ABSTRACT

In this work, we sought to analyze the interpretable prediction rule for success in the treatment of tuberculosis in hospitals in Mozambique. Tuberculosis is one of the infectious diseases transmitted through respiratory droplets, which are released when an infected person coughs, sneezes or speaks. In this study, two models were created: logistic regression and classification tree where hepatitis and diarrhea variables were explanatory in both and the anorexia variable that was explanatory in the classification tree. For the logistic regression model, it showed that for the patient who develops hepatitis while taking medication, the probability of success is reduced by 2,5311 times compared to the patient who does not develop it, and for the patient who is caused diarrhea by medication, the probability of treatment success is reduced by almost two times compared to the patient who is not provoked to diarrhea.

Keywords: Prediction rule. Interpretability. Tuberculosis treatment.

¹ Doutorando em Engenharia Matemática, Estatística e Investigação Operacional, Universidade Lúrio-UniLurio. E-mail: oclidesfrancisco@gmail.com

² Mestre em Gestão Ambiental, Universidade Rovuma. E-mail: pbmatiaco@gmail.com

INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma das doenças infecciosas mais antigas e mortais do mundo. Ela é causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, que pode afetar vários órgãos do corpo humano, mas é mais comum nos pulmões. Esta doença pode ser tratada, mas ainda é um grande problema de saúde pública em muitos países, especialmente em países de baixa renda e com condições precárias de moradia e saneamento, dos quais Moçambique faz parte.

A tuberculose é transmitida por meio de gotículas respiratórias, que são liberadas quando uma pessoa infectada tosse, espirra ou fala. A doença pode afetar qualquer pessoa, mas é mais comum em pessoas com sistema imunológico enfraquecido, como pacientes com HIV ou outras doenças crônicas. A tuberculose também pode ser mais comum em áreas com alta densidade populacional, condições de moradia precárias e falta de acesso a cuidados médicos adequados.

Embora exista tuberculose em todas as partes do mundo, 30 países, dos quais Moçambique faz parte, têm maiores índices. No país, a tuberculose continua a representar um problema de saúde pública, ela é uma das causas de morbidade e mortalidade, afetando os principais grupos vulneráveis, nomeadamente os adultos, jovens, crianças e pessoas vivendo com o vírus de imunodeficiência humana (VIH) e TB.

O tratamento da tuberculose envolve o uso de antibióticos por um período de pelo menos seis meses, mas pode ser mais longo em casos mais graves. No entanto, o tratamento da tuberculose pode ser complexo e desafiador, especialmente em pacientes com comorbidades ou fatores de risco adicionais. Além disso, a tuberculose pode ter consequências negativas para a saúde física e mental do paciente, bem como para a sociedade como um todo.

O método mais usado para tratamento desta doença é o método de Tratamento Diretamente Observado (TDO), porque garante a continuação do tratamento terapêutico para TB. O método sugere o acompanhamento do paciente pelo profissional da saúde no consumo ou tomada de medicamentos utilizados no tratamento. Este método tem como objetivo tornar o profissional da saúde a estar mais próximo da vida do paciente e sua família, com o intuito de incentivar a continuação do tratamento.

O paciente que não consegue ter sucesso no primeiro tratamento (tratamento da primeira linha ou fase intensiva, com duração de quatro a seis meses) é submetido ao tratamento da segunda linha (fase de manutenção, que pode levar um ou até dois anos).

Este estudo se apresenta enquanto uma abordagem quali-quantitativa; para a sua efetivação, os autores basearam-se na entrevista semiestruturada, levantamento documental e questionário como técnicas de recolha de dados. Para a criação e validação dos modelos, a base de dados foi repartida ou dividida em dois grupos, sendo 75% correspondentes a 328 pacientes

para dados do grupo de treinamento e 25% correspondentes a 119 pacientes para dados do grupo de teste.

Esta divisão permitiu avaliar o desempenho dos modelos em dados que não foram usados durante o processo de treinamento. Essa abordagem é conhecida como validação cruzada. A validação cruzada ajudou a evitar um problema comum na modelagem de dados, que é o ajuste excessivo (*overfitting*). O ajuste excessivo ocorre quando o modelo é muito complexo e se ajusta muito bem aos dados de treinamento, mas tem um desempenho ruim em dados de teste.

Objetivos

No sentido geral, os autores buscaram desenvolver um modelo de previsão e de classificação interpretável para o sucesso no primeiro tratamento da tuberculose e especificamente analisar as características sociodemográficas dos pacientes com tuberculose assistidos nos hospitais de Gaza. É verificado se as reações na tomada dos medicamentos podem prever o sucesso ou não no primeiro tratamento do paciente e, finalmente, identificar as variáveis mais relevantes e estimar a bondade dos modelos.

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 Tuberculose humana – agente etiológico

A tuberculose é uma das doenças infecciosas mais antigas e mortais do mundo. Ela é causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, que pode afetar vários órgãos do corpo humano, mas é mais comum nos pulmões. Esta doença pode ser tratada, mas ainda é um grande problema de saúde pública em muitos países, especialmente em países de baixa renda e com condições precárias de moradia e saneamento, dos quais Moçambique faz parte. Peste branca, tísica consumpção ou consunção ou popularmente chamada de doença do peito. Estes são alguns dos termos pelos quais essa velha moléstia foi e é conhecida através dos tempos.

As origens desta enfermidade infectocontagiosa não estão, até o momento, completamente esclarecidas. A hipótese mais aceita é que ela tenha surgido há aproximadamente oito mil anos, a partir do contato com auroques (*Bos primigenus*), "bois selvagens contaminados com a bactéria causadora da tuberculose bovina" *Mycobacterium bovis*. Acredita-se que pequenos núcleos populacionais mantiveram desde o período pré-histórico uma discreta endemicidade, e a disseminação da tuberculose teria acompanhado as sucessivas e crescentes correntes migratórias humanas.

Nos últimos dias a TB é caracterizada como uma doença infecciosa provocada pela *Mycobacterium tuberculosis*, uma bactéria de origem aeróbia, cujo reservatório de infecção é

nos seres humanos (Brandão; Vasconcelos; Barros, 2018). O *M. tuberculosis* é da família dos *Mycobacteriaceae* e do gênero *Mycobacterium*. São bactérias móveis e esporuladas, aeróbias e álcool-ácido resistentes. Ao realizar a coloração, é possível observar no microscópio as bactérias isoladas ou em pares, na forma de bastonetes delgados, retos ou moderadamente encurvados.

1.2 Tuberculose Pulmonar

É considerada tuberculose pulmonar quando o órgão afetado é o pulmão. Esta tuberculose subdivide-se em primária (mais comum em crianças), pós-primária (mais comum nos adolescentes e adultos) e miliar. Destes tipos, a TB miliar merece atenção neste tópico, uma vez que, devido a seu aspecto disseminado, é considerada por muitos autores como um tipo de TBP.

A TB miliar, cujo nome deriva do aspecto disseminado dos granulomas no pulmão, é uma forma grave de doença e ocorre em 1% dos casos de TB em pacientes com VIH seronegativos, e em até 10% dos casos em pacientes com VIH seropositivos em fase avançada de imunossupressão. A apresentação clínica clássica é a aguda, mais comum em crianças e adultos. O exame físico mostra hepatomegalia (35% dos casos), alterações do sistema nervoso central (30% dos casos) e alterações cutâneas do tipo eritemato-máculo-pápulo-vesiculosas.

1.3 Tuberculose Extrapulmonar

É considerada tuberculose extrapulmonar quando afeta outros órgãos do corpo diferentes do pulmão. Segundo Campos (2006), os principais sítios da TBEP diagnosticados são:

a) *TB pleural* – é a mais comum forma de TBEP em indivíduos com VIH seronegativos. Ocorre mais em jovens, manifesta-se pela dor torácica do tipo pleurítica, a tríade astenia, emagrecimento e anorexia, que ocorre em cerca de 70% dos pacientes, e febre com tosse seca, em cerca de 60%. A cultura, associada ao exame histopatológico do fragmento pleural, permite o diagnóstico em até 90% dos casos. Os rendimentos da baciloscopia e da cultura do líquido pleural são, respectivamente, menores que 5% e 40%.

b) *TB ganglionar periférica* – é a forma mais frequente de TBEP em pacientes com VIH seropositivos e crianças, sendo mais comum abaixo dos 40 anos. Manifesta-se com um aumento subagudo, indolor e assimétrico das cadeias ganglionares cervical anterior e posterior, além da supraclavicular. O diagnóstico é obtido por meio de aspirado por agulha ou biópsia ganglionar para realização de exames bacteriológicos e histopatológicos.

c) *TB meningencefálica* – é responsável por 3% dos casos de TB em pacientes com VIH seronegativos e por até 10% dos casos em pacientes com VIH seropositivos. A meningite basal exsudativa é a apresentação clínica mais comum e é mais frequente em crianças abaixo dos 6 anos de idade. Na forma subaguda, manifesta-se com cefaleia holocraniana, irritabilidade, alterações de comportamento, sonolência, anorexia, vômitos e dor abdominal associada a febre, fotofobia, vômitos e rigidez de nuca por tempo superior a duas semanas. Eventualmente, apresenta sinais focais e pode haver hipertensão intracraniana.

Na forma crônica, o paciente evolui várias semanas com cefaleia, até que o acometimento de pares cranianos faz o médico suspeitar de meningite crônica. Ocorre doença pulmonar concomitante em até 59% dos casos. Outra forma de TB do sistema nervoso central é a forma localizada (tuberculomas). Nessa apresentação, o quadro clínico é o de um processo expansivo intracraniano de crescimento lento, com sinais e sintomas de hipertensão intracraniana, neste caso a febre pode não se manifestar.

d) *TB pericárdica* – tem apresentação clínica subaguda e geralmente não associada à TB pulmonar. Os principais sintomas são dor torácica, tosse seca e dispneia. Muitas vezes, a dor não se manifesta como a dor pericárdica clássica. Pode haver febre, emagrecimento, astenia, tonteira, edema de membros inferiores, dor no hipocôndrio direito (congestão hepática) e aumento do volume abdominal (ascite). Raramente provoca sinal clínico de tamponamento cardíaco.

TB óssea – é mais comum em crianças (10% a 20% das lesões extrapulmonares na infância) ou em pessoas entre as quartas e quintas décadas. Atinge mais a coluna vertebral e as articulações coxofemoral e do joelho, embora possa ocorrer em outros locais. A TB de coluna (mal de Pott) é responsável por cerca de 1% de todos os casos de TB e por até 50% de todos os casos de TB óssea.

Golden e Vikram (2005) distinguem as demais formas existentes: TB laríngea, TB ocular e TB abdominal, que pode envolver o trato gastrointestinal, o peritônio, linfonodos mesentéricos ou o trato geniturinário. Outros órgãos (por exemplo, fígado, baço, glândulas adrenais) são afetados geralmente como consequência de TB miliar. A TB pode afetar no mesmo paciente o pulmão e sítios extrapulmonares, sendo chamada TB concomitantemente pulmonar e extrapulmonar (TBP+TBEP). Para o diagnóstico da TBEP, são usados os métodos tradicionais de baciloscopia (BK) e cultura, teste de maior especificidade e sensibilidade.

A baciloscopia se dá pela pesquisa do MTB, um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), pelo método de Ziehl-Nielsen em materiais de prováveis sítios da doença, e a cultura pela semeadura da amostra em meios de cultura sólidos ou líquidos, sendo o meio sólido o método

clássico, que tem a vantagem de apresentar menor custo e um menor índice de contaminação, e a desvantagem do tempo de detecção do crescimento bacteriano variar de 14 a 30 dias, podendo se estender por até oito semanas.

Refere-se ainda que o diagnóstico histopatológico também é comumente usado para a TBEP. Nos pacientes não imunossuprimidos, a baciloscopia do tecido usualmente é negativa e a presença de um granuloma, com necrose de caseificação, é compatível com o diagnóstico de TB, e nos pacientes imunossuprimidos, é menos frequente a presença de granuloma com necrose caseosa, mas é mais frequente a positividade da baciloscopia no material de biópsia.

No entanto, o único método de diagnóstico de certeza de TB é a cultura seguida da confirmação do MTB por testes bioquímicos ou moleculares. Além desses exames de imagens diversos, podem ser utilizados dependendo do sítio afetado, como, por exemplo, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) de Sistema Nervoso Central (SNC); exames de imagem de estruturas ósseas como Radiografia, Ultrassonografia e TC em estruturas ósseas e a RM para avaliar acometimento medular e de tecidos moles. Além dessas dificuldades no diagnóstico da TBEP, um dos grandes problemas dos testes de laboratório em TB é a espera para receber os resultados.

1.4 Sintomas de Tuberculose

Para Nogueira *et al.* (2012), o sujeito infectado com TB estimula a imunidade celular. Em torno de 5% dos indivíduos que são expostos ao *M. tuberculosis* acabam desenvolvendo a doença. Os sintomas podem ser apresentados de forma variada, dependendo do órgão atingido. Além da tosse, deve-se relevar outros tipos de sintomas que podem ser relevantes para o diagnóstico (Roberto, 2017). Os sintomas que são descritos com frequência são cansaço, falta de ar e apetite, emagrecimento, tosse seca constante contendo presença de secreção durante mais de quatro semanas, fraqueza, entre outros (Andrzejvski; Limberger, 2013).

1.5 Diagnóstico para Tuberculose

Para Souza *et al.* (2022), existe uma necessidade de testes diagnósticos rápidos, particularmente para BK casos negativos, como comumente se enquadram os indivíduos com TBEP. Vistos os empecilhos no diagnóstico da TB, em tempos recentes, atenção tem sido dedicada à ampliação de ácidos nucleicos como ferramenta de diagnóstico devido à sua rapidez, sensibilidade e especificidade.

Um dos mais recentes, o GeneXpert, utiliza um real-time semi-nested PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) para sequenciar o gene do MTB e, juntamente, determinar resistência à

Rifampicina, feito de forma automatizada com resultado em duas horas. Segundo Hillemann *et al.* (2011), em estudo recente em 521 amostras de sítios extrapulmonares, o GeneXpert mostrou uma sensibilidade de 77,3% e uma especificidade de 98,2%. Mesmo assim, essa ainda é uma solução custosa para países em desenvolvimento, que por enquanto usam maioritariamente as técnicas anteriormente citadas para diagnosticar os casos de TBEP.

A TB é tida como um problema de saúde pública que atormenta a população no mundo todo. No que diz respeito ao seu tratamento, um dos grandes desafios é seu diagnóstico precoce, visto que quando o sujeito doente procura estes serviços, onde receberá a devida atenção, isso só ocorre perante a conduta do sujeito que busca os cuidados e também do profissional de saúde que o orienta dentro do sistema em questão (Beraldo *et al.*, 2012).

O Teste Rápido Molecular para Tuberculose (TRM-TB) utiliza ácido nucleico para identificar o Ácido Desoxirribonucleico (DNA) do *M. tuberculosis* e realiza uma triagem das possíveis cepas que são resistentes a Rifampicina, isso ocorre por meio da Reação em Cadeia de Polimerase (PCR). Este teste foi instalado no Brasil em 2014, e o mesmo favoreceu na redução do tempo para se ter o diagnóstico e mantendo a eficácia.

No laboratório o diagnóstico de TB acontece por descoberta e isolamento da bactéria. Os métodos mais utilizados para estes fins são a baciloscopia, que utiliza o método de Ziehl-Neelsen, e a cultura, em que o meio mais utilizado é o de Lowenstein Jensen.

Atualmente apareceram métodos novos para a identificação, sendo eles automatizados e semiautomatizados, além dos métodos moleculares. Os exames utilizados para TB são acompanhados com exames de imagem, sendo eles radiografia e tomografia computadorizada.

1.6 Tratamento da Tuberculose

O método mais usado para tratamento desta doença é o método de Tratamento Diretamente Observado (TDO) porque garante a continuação do tratamento terapêutico para TB. Este método sugere o acompanhamento do paciente pelo profissional da saúde no consumo de medicamentos utilizados no tratamento, tem como objetivo tornar o profissional da saúde mais próximo da vida do paciente e sua família, com o intuito de incentivar a continuação do tratamento. Depois de implantar o TDO, houve um avanço nos índices de cura. O TDO proporciona a aquisição do tratamento, o que interrompe o surgimento de bacilos resistentes (Valença, 2015).

1.7 Esquema de Tratamento da Tuberculose

A TB é considerada uma doença grave, contudo a chance de obter a cura é próxima de 100%, entretanto o tratamento deve ser cumprido corretamente. Para o tratamento da TB, utilizam-se esquemas apropriados (LOPES *et al.*, 2013). Para o tratamento, que é de primeira linha, utiliza-se a Dose Fixa Combinada (DFC), a qual inclui a Rifampicina (R), a Isoniazida (H), a Pirazinamida (Z) e o Etambutol (E) em um único comprimido, como está representado na Tabela 1. O esquema de tratamento se inicia primeiro com o tempo de dois meses e se utilizam as medicações Rifampicina (R), Isoniazida (H), Pirazinamida (Z) e Etambutol (E), logo na sequência se faz o uso de Rifampicina (R) e Isoniazida (H) por mais quatro meses (Daronco *et al.*, 2012).

Quadro 1- Esquema de tratamento de TB

Esquema	Fármacos	Peso	Dose
Fase Intensiva	R: 150 mg	≤ 20	10/10/35/25mg/Kg
	H: 75 mg]20 - 35]	2 Comprimidos
	Z: 400 mg]35 - 50]	3 Comprimidos
	E: 275 mg	> 50	4 Comprimidos
Fase de Manutenção	R: 150 mg	≤ 20	10/10/mg/Kg
	H: 75 mg] 20 - 35]	2 Comprimidos
] 35-50]	3 Comprimidos
		>50	3 4 Comprimidos

Fonte: Daronco *et al.* (2012).

1.8 Tuberculose em Moçambique

O quadro epidemiológico de Moçambique é dominado pelas doenças transmissíveis, designadamente a malária, VIH e SIDA, diarreia, infecções respiratórias agudas e tuberculose, embora tenha uma ascensão de doenças não transmissíveis (doenças cardiovasculares, neoplasias e causas externas), particularmente na zona urbana (Pires, 2021).

Em 2013, a OMS estimava em 559 por 100.000 habitantes e 552 por 100.000 habitantes a prevalência e incidência, respectivamente, de tuberculose (incluindo VIH + TB) em Moçambique. Contudo, nesse ano o país registrou 48.719 casos novos de tuberculose de todas as formas, correspondendo a uma taxa de rastreamento de 46% (50% da meta OMS) e incidência de apenas 188 por 100.000 habitantes (34% da estimativa da OMS).

Com base no inquérito das causas de mortalidade, realizado em 2009 pelo INE³, a tuberculose representou em Moçambique uma causa, mas muitas vezes subnotificada por conta da associação com a SIDA. Cerca de 27% de todas as mortes foram atribuídas à SIDA e cerca de um terço das mesmas envolveram coinfeções de tuberculose como causa direta de morte. As coinfeções de VIH e TB representaram cerca de 9% das mortes, enquanto a SIDA sem a tuberculose representou os restantes 18%. A tuberculose sem provas de presença do vírus da imunodeficiência humana representou 3% do total de óbitos no inquérito.

As percentagens gerais mais altas de coinfeções de VIH e TB verificaram-se na Província de Gaza, Cidade de Maputo e Província de Maputo (18%, 15% e 14%, respectivamente). Para Pires (2021), o Programa Nacional de Controlo da Tuberculose (PNCT) é a entidade do Ministério da Saúde responsável por controlar e eliminar a TB no país. Foi instituído em Moçambique desde 1977, e o tratamento sob direta observação foi iniciado na década 80 por recomendação da OMS.

Em 2006, o Governo da República de Moçambique declarou a tuberculose como uma emergência nacional. Em consonância com os objetivos de desenvolvimento do milênio (ODM) e a estratégia "STOP TB 2006-2015", o Ministério da Saúde (MISAU) adotou as metas da OMS de diagnosticar 90% dos casos esperados anualmente (sendo 10% em crianças) e curar 85% destes (Batista, 2021). Entre os desafios que o país enfrenta para assegurar um controle efetivo da TB, estão os relacionados com a perda de oportunidades para o diagnóstico e notificação de casos de tuberculose, a fragilidade do sistema de suporte comunitário para a TB, a escassez de recursos humanos, infraestrutura inadequada para o Controlo de Infecção e um financiamento insuficiente para a TB (Pires *et al.*, 2014).

Conforme já explicado, a coinfeção VIH e TB vem corroborando com o aumento de casos de tuberculose. A percentagem de doentes de tuberculose que são seropositivos aumentou de 47%, em 2007, para 63%, em 2011. Com a finalidade de se obter uma cobertura efetiva desse grupo-alvo se integraram as atividades do PNCT e do VIH e SIDA. O teste para VIH em todos os indivíduos com suspeita de TB e os exames específicos (baciloscopia e RX de tórax) para o rastreamento da TB em indivíduos seropositivos para VIH. Moçambique tem atualmente uma das mais altas incidências de TB, tendo resultado em cerca de 361/100.000 novos casos de TB em 2019 (Chakaya *et al.*, 2021)

À semelhança de outros países da região da África Austral, Moçambique faz parte da lista de 14 países com alta carga de TB, TB/HIV e TB Multi-resistente e faz parte dos 10 países

³ Instituto Nacional de Estatística - Moçambique

com mais de 75% de casos perdidos de TBMR. O ano 2020 foi um ano atípico e bastante desafiador devido à pandemia da Covid-19. A reorganização das atividades, quer nas Unidades Sanitárias, assim como na comunidade, visando ao distanciamento social devido à Covid-19, culminou na redução da demanda do atendimento nas USs e houve paralisação das atividades de rastreio de TB em nível comunitário no segundo trimestre do ano em reporte, o que afetou nos indicadores do programa no geral.

2 METODOLOGIA

A referência aos aspetos metodológicos diz respeito à especificação da abordagem filosófica que orienta o estudo, as etapas do desenvolvimento da pesquisa, a caracterização das fontes de recolha de dados e dos procedimentos de análise dos mesmos, os recursos utilizados para maximizar a confiabilidade dos resultados e para resposta das questões que norteiam o estudo (Masquete, 2017, p. 125).

Com base nos pressupostos apresentados acima, pode-se deduzir que todos os fenômenos que ocorrem e a sua relação com fatos, problemas, inquietações podem ser explicados através da ciência. Ao tentar resolver esse assunto, remete ao desenvolvimento de técnicas e procedimentos para a sua materialização. Este estudo se apresenta enquanto uma abordagem quali-quantitativa e, para a sua efetivação, os autores basearam-se na entrevista semiestruturada, levantamento documental e questionário como técnicas de recolha de dados.

A pesquisa explicativa traz informações relevantes para melhor perceber o fenômeno em estudo e sua relação com as variáveis em análise, dando mais suporte à análise das respostas dadas pelos participantes da pesquisa. Cientificamente, os métodos de abordagem dizem respeito à concepção teórica utilizada pelo pesquisador. Para o presente estudo, usou-se o método indutivo.

Para esta pesquisa foi considerada uma amostra intencional por conveniência, composta por 447 participantes divididos em dois grupos, sendo 75% correspondentes a 328 pacientes para dados do grupo de treinamento e 25% correspondentes a 119 pacientes para dados do grupo de teste. Esta divisão de dados é muito importante porque permite avaliar o desempenho do modelo em dados que não foram usados durante o processo de treinamento. Essa abordagem é conhecida como validação cruzada. Na amostragem intencional o pesquisador escolhe deliberadamente os elementos que farão parte da amostra, com base no seu julgamento de que aqueles seriam representativos da população. A maneira como se concebe a representatividade dos elementos da pesquisa e a qualidade das informações delas obtidas é o aspecto mais significativo da amostragem intencional (Fontanella; Ricas; Turato, 2008).

A validação cruzada ajudou a evitar um problema comum na modelagem de dados, que é o ajuste excessivo (overfitting). O ajuste excessivo ocorre quando o modelo é muito complexo e se ajusta muito bem aos dados de treinamento, mas tem um desempenho ruim em dados de teste. Ao ajustar um modelo de regressão logística, os dados de treinamento são usados para estimar os parâmetros, e os dados do teste são usados para avaliar o desempenho do modelo. Quanto aos objetivos, a pesquisa caracteriza-se como explicativa e descritiva. Para o caso da pesquisa descritiva, importa referir que traz informações sobre as variáveis que compõem os fatos e situações sobre o objeto em estudo.

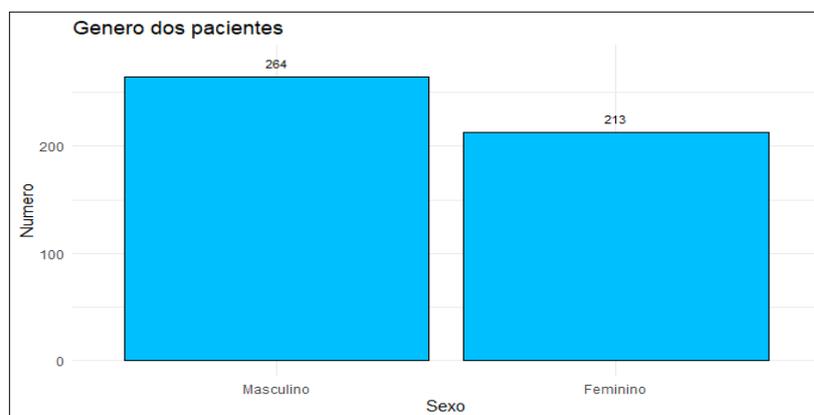
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Análise descritiva dos dados

3.1.1 Variáveis demográficas

Foram consideradas como variáveis demográficas todas as variáveis que não estão relacionadas com o efeito adverso na tomada de medicamento pelo paciente. Estas são: sexo do paciente, idade do paciente, morada do paciente, ocupação do paciente e tipo de hábito do paciente. Os homens representam o maior número (55.3%) dos pacientes com tuberculose atendidos nos três hospitais da Província de Gaza, conforme mostra o gráfico abaixo.

Gráfico 1 – Sexo dos pacientes



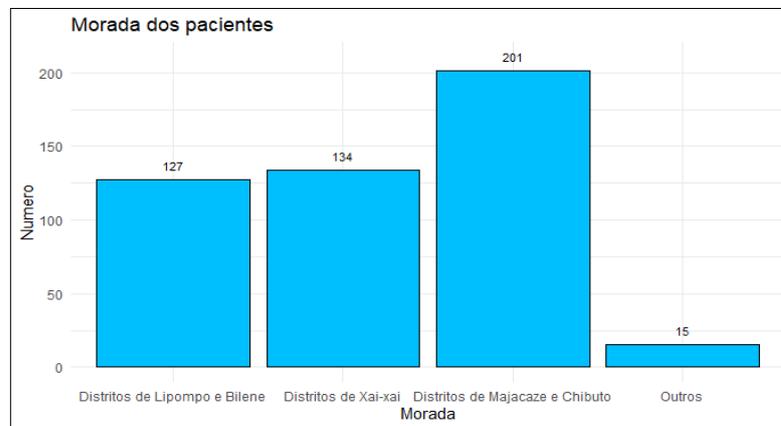
Fonte: Autores (2022).

O gráfico abaixo ilustra a morada dos pacientes atendidos, nota-se que a maior parte dos pacientes eram provenientes dos Distritos de Majacaze e Chibuto (201), seguidos dos pacientes provenientes do Distrito de Xai-xai, que foram 134; em terceiro pacientes residentes nos Distritos de Lipompo e Bilene, que foram 127, e por fim 15 pacientes que eram provenientes de outros Distritos ou Províncias do País.

O Hospital Rural de Maciene assistiu mais pacientes, tendo sido 211, correspondentes a 44,23%, seguido do Hospital Provincial, que assistiu 163 pacientes (34,17%), e o restante dos pacientes (103) foram assistidos no hospital Rural de Chicumbane. Este fato deveu-se por ter maior percentagem dos pacientes residentes nos Distritos de Majacaze e Chibuto, estando mais próximos do Hospital Rural de Maciene, que se encontra no Distrito de Choguene.

Os pacientes na sua maioria eram jovens com idades compreendidas entre 15 e 35 anos (224 pacientes), seguidos de adultos de 36 a 60 anos (206 pacientes); em terceira posição ocupavam as crianças ou adolescentes menores de 15 anos (26 pacientes) e na sua minoria eram velhos maiores de 60 anos (21 pacientes).

Gráfico 2– Morada dos pacientes



Fonte: Autores (2022).

O quadro 2 mostra que os elevados números dos pacientes assistidos foram desempregados (212), correspondentes a 44.4%, seguidos de comerciantes (63), e o número mais baixo dos pacientes assistidos foi de camponeses (4), seguidos pelos mineiros (5).

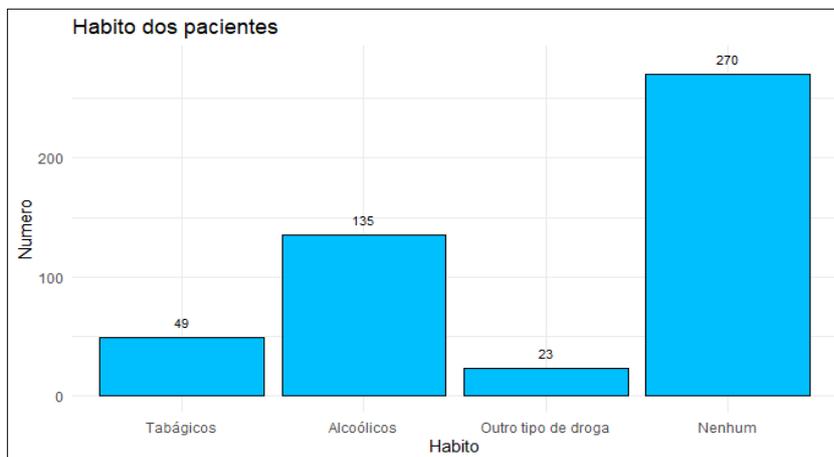
Quadro 2 - Ocupação dos pacientes

Ocupação dos pacientes	Pacientes	% dos Pacientes
Desempregados	212	44.4
Comerciantes	63	13.2
Estudantes	50	10.5
Conta própria	40	8.4
Motoristas	25	5.2
Polícia/Segurança	24	5
Administrativo	19	4
Reformados	14	3
Professores	11	2.3
Profissionais da saúde	10	2.1
Mineiros	5	1.04
Camponeses	4	0.84

Fonte: Autores (2022).

O gráfico abaixo ilustra que, em relação aos hábitos, 270 pacientes não tinham nenhum hábito (não consumiam nenhuma droga), 49 consumiam tabaco, 135 consumiam álcool e 23 consumiam outros tipos de drogas.

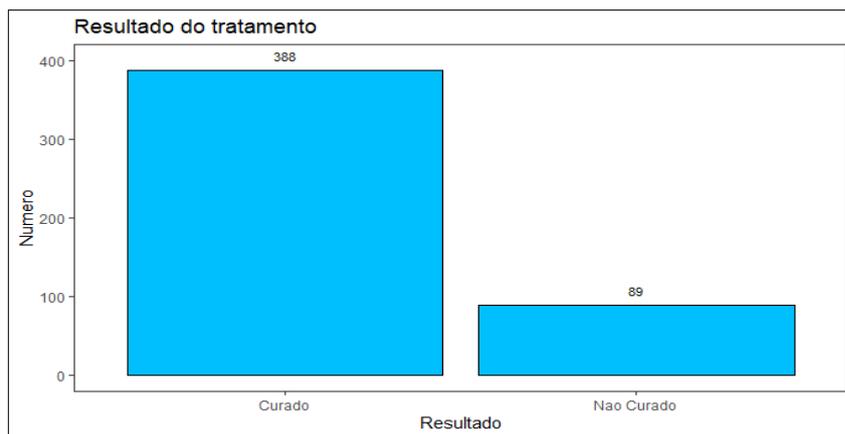
Gráfico 3 – Hábito dos pacientes



Fonte: Autores (2022).

Dos 477 pacientes assistidos nos três hospitais, 89 pacientes, correspondentes a 18.7%, não tiveram sucesso no tratamento, e 388 pacientes, correspondentes a 81.3%, tiveram sucesso no tratamento, como ilustra o gráfico abaixo.

Gráfico 4 – Resultado do Tratamento



Fonte: Autores (2022).

3.2 Validação dos resultados

Para a criação e validação dos modelos, a base de dados foi repartida / dividida em dois grupos, sendo 75% correspondentes a 328 pacientes para dados do grupo de treinamento e 25% correspondentes a 119 pacientes para dados do grupo de teste. Esta divisão de dados é muito

importante porque permite avaliar o desempenho do modelo em dados que não foram usados durante o processo de treinamento. Essa abordagem é conhecida como validação cruzada.

A validação cruzada ajuda a evitar um problema comum na modelagem de dados, que é o ajuste excessivo (overfitting). O ajuste excessivo ocorre quando o modelo é muito complexo e se ajusta muito bem aos dados de treinamento, mas tem um desempenho ruim em dados de teste. Ao ajustar um modelo de regressão logística, os dados de treinamento são usados para estimar os parâmetros e os dados do teste são usados para avaliar o desempenho do modelo.

3.2.1 Aplicação da Regressão Logística

Usou-se a regressão logística binária para estimar a probabilidade de um paciente assistido ter sucesso no primeiro tratamento. Para a construção do modelo foram utilizados os procedimentos e verificados os pressupostos da regressão logística na linguagem de programação R.

Nesta linguagem foram usados os pacotes: MASS, DescTools, dplyr, psych, car, pacman e foreign. Dentro destes pacotes foram usadas as funções: "glm", usada para ajustar o modelo de regressão logística; "Anova", para identificar as variáveis independentes com poder explicativo para o modelo; "vif", para ver a existência de multicolinearidade; "AIC", "BIC" e "PseudoR2", para validação do melhor modelo; "Summary", para os coeficientes do modelo; "predic", para as previsões com dados do teste e "confusion Matrix", para achar a matriz de confusão e estimação da bondade do modelo através dos erros.

3.2.2 Pressupostos para análise do modelo de regressão logística

(i) A VD (Resultado do Tratamento) é dicotômica, isto é, tem duas categorias (Curado e Não Curado) mutuamente exclusivas.

(ii) Independência das observações, na base de dados usados para este estudo não há nenhuma repetição de observação. Por isso observou-se a independência das observações.

(iii) Ausência de Multicolinearidade, que é verificada através da Variance inflation factor (VIF), se este valor for menor que 10 não há multicolinearidade.

(iv) Não existência de pontos influentes (outliers), este pressuposto é verificado pelos resíduos padronizados, onde estes devem estar entre -3 e 3.

Foi construído um modelo geral com todas as variáveis independentes relacionadas com efeito adverso na tomada de medicamento (Modelo Geral = glm (Resultado do tratamento aAnorexia + eDiarreia + kTonturas + lPrurido + hCefaleia + bDorabdominal + cNusea + gNeuropatiaperifrica + fReacoalrgica + nHepatitis + jSintomaspsquicos + oFalnciaRenal,

family = binomial (link = "logit"), (data = Treinamento). Deste modelo foram se filtrando as variáveis predictoras sem explicação significativa no modelo.

Quadro 3 – Teste de Wald e VIF Para o modelo geral

	Df	Chisq	Pr(>Chisq)	GVIF	GVIF(1/(2*Df))
aAnorexia	1	0.388	0.533	1.763	1.327638
eDiarreia	1	5.391	0.020 *	1.936	1.392
bDorabdominal	1	4.888	0.027 *	2.802	1.674
cNusea	1	0.485	0.486	1.594	1.262
gNeuropatiaperifrica	1	0.485	0.813	1.094	1.046
fReacaoalergica	1	3.268	0.071	1.047	1.023
hCefaleia	1	0.486	0.486	1.089	1.043
nHepatites	1	26.880	2.165e ⁻⁰⁷ ***	1.117	1.057
jSintomaspsiquicos	1	0.0003	0.986	1.000	1.000
kTonturas	1	0.0001	0.994	1.000	1.000
lPrurido	1	0.0001	0.993	1.000	1.000
oFalnciaRenal	1	0.0001	0.994	1.000	1.000

Fonte: Autores (2022).

No quadro 3, nota-se que os valores de VIF são todos menores que 10, por isso não há multicolinearidade entre estas variáveis explicativas e a explicada. Ainda na mesma tabela fez-se análise do modelo geral para ver a significância das variáveis no modelo. Pelo teste de Wald, observa-se que as variáveis diarreia, dor abdominal e nHepatites são as únicas que possuem significância estatística para constar no modelo, dessa forma foi construído um modelo com estas três variáveis independentes, inseridas de forma faseada, partindo do pressuposto de que para o sucesso ou insucesso no tratamento da tuberculose, a existência de hepatites pode ter mais influência que dor abdominal e diarreia

Quadro 4- Modelos com VI significativos

Modelo A = glm (Resultado do tratamento ~ eDiarreia + bDorabdominal + nHepatites, family = binomial (link = "logit"), data = Treinamento)	Modelo B = glm (Resultado do tratamento ~ bDorabdominal + nHepatites + family = binomial (link = "logit"), data = Treinamento)
Modelo C = glm (Resultado do tratamento ~ eDiarreia + nHepatites, family = binomial (link = "logit"), data = Treinamento)	Modelo D = glm (Resultado do tratamento ~ nHepatites, family = binomial (link = "logit"), data = Treinamento).

Fonte: Autores (2022).

Foram criados quatro modelos com a inserção faseada das variáveis independentes com poder explicativo significativo de acordo com o teste de Wald explicado anteriormente (Hepatite, Diarreia, Dor abdominal), representado no quadro 4.

Depois da construção de vários modelos, fez-se a avaliação da qualidade e comparação dos modelos para se identificar o melhor modelo que será usado para as previsões. Pelo teste

de Critério de Informação de Akaike (AIC), quanto menor for o valor, melhor é o modelo, e se a diferença dos valores entre os modelos não for significativa (menor ou igual a 10), escolhe-se o modelo mais simples. Pelo teste de Critério de Informação Bayesiano (BIC), quanto maior for o valor, melhor é o modelo, e se a diferença dos valores entre os modelos não for significativa (menor ou igual a 10), escolhe-se o modelo mais simples, isto é, o teste AIC é o contrário de BIC.

Neste caso os modelos A, B e C têm uma diferença muito insignificante pelo BIC ou AIC dos modelos. Nesta situação, pelo BIC e AIC o Modelo C com variáveis preditoras Diarreia e Hepatite é o melhor. Pelo Pseudo R² o modelo geral apresenta maior valor e a diferença não é estatisticamente significativa com o pseudo R² do modelo C, por esta razão pode se considerar o modelo C por ser o modelo mais simples. Assim, pelos testes de BIC, AIC e Pseudo R² fica comprovado que C será considerado como modelo final e será usado para as previsões, como ilustrado no quadro 5.

Quadro 5 - Modelos com VI significativos

	Df	AIC	BIC	Pseudo R²
Modelo Geral	16	391.701	458.388	0.224
Modelo A	4	399.456	416.126	0.211
Modelo B	3	401.946	414.449	0.200
Modelo C	3	402.515	415.018	0.214
Modelo D	2	422.773	431.109	0.131

Fonte: Autores (2022).

Como se ilustrou, as variáveis e a constante têm significância estatística porque os valores de P-value são menores que o valor de α estabelecido (0,05). Pela análise do modelo final (modelo C), observa-se nos modelos abaixo que o paciente que não desenvolve hepatite durante o primeiro tratamento da tuberculose tem 0,08 (8%) vezes mais probabilidades de ter sucesso no tratamento em relação ao paciente que desenvolve hepatite; por sua vez, os pacientes que não têm tido diarreia durante a medicação têm 0,142 (14,2%) mais probabilidades de ter sucesso no tratamento da tuberculose em relação ao paciente que tem tido diarreia durante a tomada do medicamento.

A diarreia normalmente ocorre pela infecção de vírus, bactérias ou outras parasitas que invadem o organismo, também pode ser causada por infecção alimentar e uso de medicamentos (remédios), como antibióticos e laxantes que contenham magnésio, ingerir água ou alimentos contaminados, consumo de álcool e cigarros em excesso.

Modelo 1 - coeficientes do modelo final

	Estimate	Std. Error	Z value	Pr (> Z)
Intercept	2.5952	0.5728	4.531	5.88e ⁻⁰⁶ * **
nHepatitis Não	-2.5311	0.4531	-5.586	2.32e ⁻⁰⁸ * **
eDiarreia Não	-1.9527	0.4054	-4.816	1.46e ⁻⁰⁶ * **

Fonte: autores (2022).

$$P(\text{Resultado de Tratamento}) = \frac{e^{(2,5952-1,9527*eDiarreia-2,5311*nHepatitis)}}{1 + e^{(2,5952-1,9527*eDiarreia-2,5311*nHepatitis)}}$$

Razão do modelo final

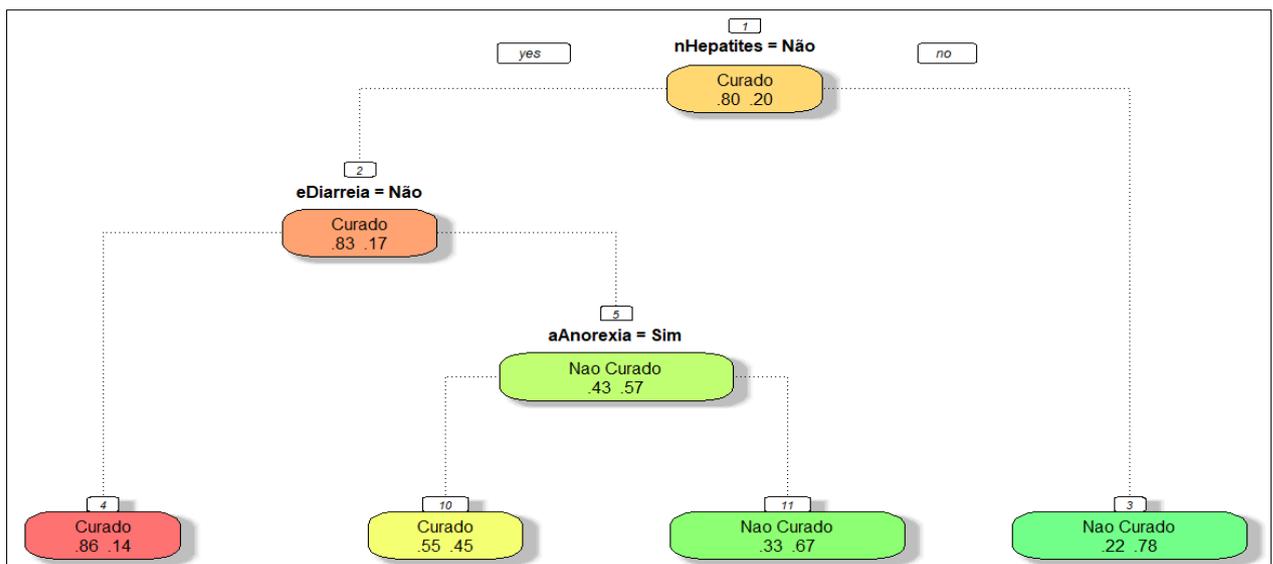
	OR	2.5%	97.5%
(Intercept)	13.39900652	4.52280882	43.1169196
nHepatitis Não	0.07957529	0.03110469	0.1878104
eDiarreia Não	0.14188439	0.06314994	0.3135485

Fonte: aAutores (2022).

Modelo 2 - Aplicação de árvore de classificação

Para a construção da árvore de classificação na linguagem de programação em R, foram usados os pacotes "rpart" para divisão dos dados em treinamento e teste, "rpart.plot" para ver o crescimento da árvore, "tree" para a construção da árvore, "caret" para ver as previsões através da função predict e "confusionMatrix" para achar a matriz de confusão e estimação da bondade do modelo através dos erros nos dados de teste.

Figura 1 – Árvore de classificação



Fonte: Autores (2022).

A figura 1 representa a árvore de classificação composta por três níveis e quatro nós terminais. As regras de classificação podem ser bem vistas no mesmo diagrama, isto é, nó 1

com variável hepatite é a raiz da árvore, nó 2 com variável diarreia corresponde ao nível 2 da profundidade da árvore e nó 5 com variável anorexia corresponde a nível 3 da profundidade.

Os nós 3, 4, 10 e 11 são folhas da árvore. O paciente que desenvolve hepatite na tomada de medicamentos é classificado como "Não Curado", sendo que a probabilidade estimada para curar no tratamento é de apenas 22%. O paciente que não desenvolve hepatite na tomada de medicamento e que não tenha diarreia ao tomar os medicamentos é classificado como Curado, com probabilidade estimada em 86%. O paciente que não desenvolve hepatite ao medicar e que tenha diarreia e anorexia é classificado como "Curado" com probabilidade estimada em 55%, e o paciente que não tenha hepatite, assim como anorexia, mas que tenha diarreia, é classificado como não curado com probabilidade estimada em 67%.

O quadro 5 apresenta a descrição dos nós terminais ou folhas a partir da aplicação das regras da árvore de classificação. A primeira coluna da tabela contém o código correspondente a cada nó terminal desenhado na figura 1. A segunda coluna contém a percentagem dos pacientes classificados como curados no tratamento em cada nó, a terceira coluna contém a percentagem dos pacientes classificados como não curados no tratamento em cada nó e a última coluna contém a classe da variável dependente (resultado do tratamento) que foi associada a cada nó terminal.

Quadro 6 - Classificação dos pacientes usando árvore de classificação da figura 1 (dados de teste)

Nó	% Curados	% Não Curados	Classe
3	22	78	Não Curado
4	86	14	Curado
10	55	45	Curado
11	33	67	Não Curado

Fonte: Autores (2022).

Quadro 7 - Probabilidades - Teste

	Min	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
Curado	0.22	0.86	0.86	0.80	0.86	0.86
Não Curado	0.14	0.14	0.14	0.20	0.14	0.78

Fonte: Autores (2022).

Quadro 8 – Erro de classificação

	Curado	Não Curado
Número de erros	6	11
Erro parcial	0.059	0.611
Erro Global	0.143	

Fonte: Autores (2022).

O quadro 7 lista a probabilidade de cura e não cura nos testes, o quadro 8 ilustra que houve 6 pacientes curados mal classificados e 11 pacientes não curados mal classificados, isto é, com um erro global de 14.3%.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Da análise sociodemográfica descritiva dos pacientes, verificou-se que, num total de 477 pacientes atendidos e assistidos durante o primeiro tratamento, os homens eram a maioria (55,3%), sendo que mulheres eram 213 (44,7%). A maior parte dos pacientes com esta doença era residente nos Distritos de Majacaze e Chibuto (42,14%), razão pela qual o Hospital Rural de Maciene assistiu maior número de pacientes, por estar mais próximo destes Distritos. Esta enfermidade faz-se sentir mais na massa jovem com idade compreendida entre 15 e 35 anos e desempregados, com 47% e 44,4% dos pacientes respectivamente.

Os resultados do modelo final contendo as variáveis Hepatite e Diarreia foram significativos, e as variáveis foram previsores significativos. Este modelo classificou os pacientes no geral em 84,27%. Os pacientes que não desenvolveram hepatite durante a medicação tiveram 0,08 vezes mais chances de curar no primeiro tratamento em relação aos pacientes que desenvolveram hepatite durante a medicação, e os pacientes que não tiveram diarreia durante a tomada de medicamentos tiveram 0,142 vezes mais chances de curar em relação aos pacientes que tiveram diarreia. Isto significa que, quando não há desenvolvimento de hepatite e diarreia durante a medicação, o paciente aumenta as chances de ter sucesso no tratamento da primeira linha.

Os coeficientes das variáveis do modelo são todos negativos, isto é, mantendo todas as outras variáveis constantes no modelo, um aumento na variável preditora está associado a uma diminuição na probabilidade da variável resposta ocorrer. Neste caso, o paciente que desenvolver hepatite na tomada dos medicamentos reduz a probabilidade de sucesso no tratamento em 2,5311 vezes mais que o paciente que não desenvolve, e o paciente que tem tido diarreia na tomada dos medicamentos reduz a probabilidade de sucesso no tratamento em quase duas vezes mais que o paciente que não tem diarreia pelos medicamentos.

Por fim, foi criado o modelo de árvore de classificação, onde as variáveis hepatite, diarreia e anorexia foram estatisticamente significativas. Foram classificados em curados com probabilidade estimada em 86% os pacientes que não desenvolveram hepatite nem diarreia durante a tomada dos medicamentos, e em 55% os pacientes que não desenvolveram hepatite e anorexia, mas que tenham tido diarreia durante a tomada dos medicamentos.

Dos 119 pacientes usados como dados do teste, o modelo classificou 95 pacientes como verdadeiros positivos e 6 pacientes como verdadeiros negativos, isto é, o modelo classificou, no geral, os pacientes em 84.87% e teve um erro global de 14.3%. A existência dessas variáveis nos dois modelos faz muito sentido porque:

- (i) A anorexia é um transtorno alimentar que pode ter várias consequências negativas para a saúde de uma pessoa. No caso de pacientes com tuberculose, a anorexia pode agravar os sintomas da doença e prejudicar o processo de recuperação. É importante que os pacientes com tuberculose recebam tratamento adequado para a anorexia, além do tratamento para a própria doença. O tratamento adequado da anorexia pode ajudar a melhorar a nutrição e a recuperação do paciente com tuberculose.
- (ii) A hepatite é uma inflamação do fígado, geralmente causada por uma infecção viral, mas também pode ser causada por outros fatores, como álcool, drogas e comprimidos. Os medicamentos usados para tratar a hepatite podem interferir no metabolismo de outros medicamentos, incluindo os antibióticos usados para tratar a tuberculose. Isso pode levar a níveis mais baixos ou mais altos de medicamentos no sangue, o que pode afetar a eficácia do tratamento da tuberculose ou aumentar o risco de efeitos colaterais. Portanto, é importante que os pacientes com tuberculose e hepatite sejam monitorados de perto por um médico e recebam tratamento adequado para ambas as condições.
- (iii) A diarreia é uma condição caracterizada pela evacuação frequente e solta das fezes. Quando um paciente com tuberculose também tem diarreia, pode ter algumas consequências negativas para a saúde. A diarreia pode levar à desidratação e à perda de eletrólitos, como sódio, potássio e magnésio, que são importantes para a função do corpo.

A desidratação e a perda de eletrólitos podem levar a fraqueza, fadiga e diminuição da função renal. Além disso, a diarreia pode interferir na absorção de nutrientes importantes para a recuperação do paciente, o que pode levar à desnutrição. Portanto, é importante que os pacientes com tuberculose e diarreia sejam monitorados de perto por um médico e recebam tratamento adequado para ambas as condições. Isso pode incluir medicamentos para tratar a diarreia, como antidiarreicos ou suplementos de eletrólitos, bem como cuidados especiais para promover a hidratação e nutrição adequadas do paciente.

REFERÊNCIAS

ANDRZEYVSKI, António; LIMBERGER, Jane Beatriz. Tuberculose no sistema prisional: revisão sistemática da epidemiologia, diagnóstico e tratamento farmacológico. **Disciplinarum Scientia Saúde**, v.14, n.2, p.189-198, 2013.

BATISTA, Cícero Pereira. A epidemiologia da tuberculose humana no mundo. **Revista científica fesa**, v.1, n.2, p.19-37, 2021.

BERALDO, Aline Ale; ARAKAWA, Tiemi; PINTO, Erika Simone Galvão; ANDRADE, Rubia Laine de Paula; WYSOCKI, Anneliese Domingues; SOBRINHO, Reinaldo António da Silva; SCATOLIN, Beatriz Estuque; ÓRFÃO, Nathalia Háfax; PONCE, Maria Amélia Zanon. Delay in the search for health services for the diagnosis of tuberculosis in Ribeirão Preto, São Paulo. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.11, n.17. p. 3079, 2012.

BRANDÃO, Maria Gírlane Sousa Albuquerque; VASCONCELOS, João Victor Paiva; BARROS, Lívia Moreira. Avaliação de indicadores epidemiológicos da tuberculose do município de Sobral, Ceará, 2006 a 2016. **Revista Uningá**, v.4, n.55, p.41-51, 2018.

CAMPOS, André Luiz Vieira de. **Políticas internacionais de saúde na era Vargas: o Serviço Especial de Saúde Pública**. Editora Fiocruz. 2006.

CHAKAYA, Jeremiah; KHAN Mishal, NTOUMI, Francine; AKLILLU, Eleni; FATIMA, Razia; MWABA, Peter; KAPATA, Nathan; MFINANGA, Sayoki; HASNAIN, Seyed Ehtesham; KATOTO, Patrick. Global tuberculosis report 2020-reflections on the global tb burden, treatment and prevention efforts. **International Journal of Infectious Diseases**, v.1, n.113, p.7-12, 2021.

DARONCO, Alexandre; BORGES, Tássia Silvana; SONDA, Eduardo Chaida; LUTZ, Bruna; RAUBER, Alexandre; BATTISTI, Fabiana; SANTOS, Marcos Moura Baptista dos; VALIM, Andréia Rosane de Moura; CARNEIRO, Marcelo; POSSUELO, Lia Gonçalves. Distribuição espacial de casos de tuberculose em Santa Cruz do Sul, município prioritário do Estado do Rio Grande do sul, Brasil, 2000 à 2010. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v.4, n. 21, p. 645-654, 2012.

FONTANELLA, Bruno José Barcellos; RICAS, Janete; TURATO, Egberto Ribeiro. Amostragem por saturação em pesquisas qualitativas em saúde: Contribuições teóricas. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.24, n.1, p. 17-27, jan. 2008.

GOLDEN, Marjorie; VIKRAM, Holenarasipur. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. **American family physician**, v.9, n. 72, p. 1761-1768, 2005.

HILLEMANN, Doris; GERDES, Sabine Rüsç; BOEHME, Catharina; RICHTER, Elvira. Rapid molecular detection of extrapulmonary tuberculosis by the automated genexpert mtb/rif system. **Journal of clinical microbiology**, v.4, n.49, p. 1202-1205, 2011.

LOPES, Rayssa Horácio; MENEZES, Rejane Maria Paiva de; COSTA, Theo Duarte da; QUEIROZ, Ana Angélica Rêgo de; CIRINO, Illa Dantas; GARCIA, Maria Concebida da Cunha. Fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose pulmonar: uma revisão integrativa. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v.3, n.37, p.661-671, 2013.

MASQUETE, Júlio Ambrósio. **Integração do uso Agrícola no Planejamento e Gestão Urbana em Lichinga (Moçambique): Realidade, Percepções e Oportunidades**. 2017. Disponível em <https://repositorium.sdum.uminho.pt>. Acesso em: 20 mar. 2022.

NOGUEIRA, Antônio Francisco; FACCHINETTI, Victor; SOUZA, Marcus Vinícius Nora; VASCONCELOS, ALVES Thatyana Rocha. Tuberculose: uma abordagem geral dos principais aspectos. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v.1, n.93, p.3-9, 2012.

PIRES, Germano Manuel. **Análise das políticas de controlo da tuberculose e do perfil epidemiológico da infecção em Moçambique**. (2009-2017). 2021. Dissertação para (Doutoramento em Saúde Internacional, na especialidade de Políticas de Saúde) – Centro de Artes e Comunicação, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, 2021.

SOUZA; Claudia de Lima Rodrigues, SOUZA; José Ulysses Rodrigues de, NOVA Maria Vitória Alves Vila; GUEDES, Brenda Fernanda; ROZENO, Michelly Cristina; SOARES, Daiany Rejane Florentino; PIMENTEL, Maria Izabely Silva. Perfil dos casos de tuberculose em Pernambuco: análise dos casos, 2011 à 2020. **Brazilian Journal of Development**, v.6, n. 8, p. 43667-43680, 2022.

VALENÇA, Mariana Soares; SCAINI, João Luis Rheingantz; GONÇALVES, Carla Vitola; GROLL, Andrea Von; SILVA, Pedro Eduardo Almeida da. Prevalence of tuberculosis in prisons: risk factors and molecular epidemiology. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v.10, n.10, p.1182-1187, 2015.