

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UNB
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL**

**Avaliação da implantação do teste molecular
GeneXpert MTB/RIF em indicadores selecionados da
tuberculose pulmonar no Distrito Federal.**

WANESSA PIMENTA ROSAS

BRASÍLIA

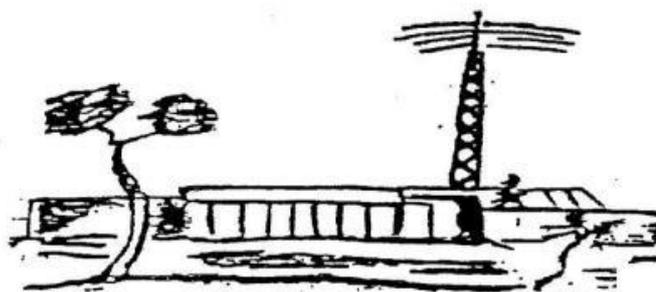
2016

Avaliação da implantação do teste molecular GeneXpert MTB/RIF em indicadores selecionados da tuberculose pulmonar no Distrito Federal.

WANESSA PIMENTA ROSAS

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, da Faculdade de Medicina, da Universidade de Brasília, para a obtenção do título de mestre em Medicina Tropical, na área de concentração: Epidemiologia e Controle de Doenças Infecciosas e Parasitárias.

ORIENTADOR: DR. MAURO NISKIER SANCHEZ



BRASÍLIA

2016

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

RR789a ROSAS, WANEISSA PIMENTA
Avaliação da implantação do teste molecular
GeneXpert MTB/RIF em indicadores selecionados da
tuberculose pulmonar no Distrito Federal / WANEISSA
PIMENTA ROSAS; orientador MAURO SANCHEZ. -- Brasília,
2016.
140 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Medicina
Tropical) -- Universidade de Brasília, 2016.

1. Tuberculose. 2. GeneXpert MTB/RIF. 3. Teste
molecular rápido. I. SANCHEZ, MAURO, orient. II.
Título.

**Avaliação da implantação do teste molecular GeneXpert
MTB/RIF sobre indicadores selecionados da tuberculose
pulmonar no Distrito Federal.**

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

DATA DA DEFESA

03 de março de 2016

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Mauro Niskier Sanchez (Presidente)

Universidade de Brasília - Núcleo de Medicina Tropical

Profa. Dra. Maria Margarita Urdaneta Gutierrez (Membro)

Universidade de Brasília - Saúde Coletiva

Prof. Dr. Wildo Navegantes de Araújo (Membro)

Universidade de Brasília – Núcleo de Medicina Tropical

Prof. Dra. Elizabeth Carmem Duarte (Suplente)

Universidade de Brasília - Núcleo de Medicina Tropical

AGRADECIMENTOS

À Deus, primeiramente, pela oportunidade de progredir e por me dar coragem e persistência para seguir em frente, vencendo os obstáculos do caminho e me guiando nos momentos de dificuldade.

Aos meus pais por me ensinarem a importância da Educação e por sempre me incentivarem a lutar pelos meus sonhos, apoiando minhas escolhas e me aplaudindo a cada conquista. Obrigada por sempre fazerem o melhor por mim, por me ensinarem a lutar para conquistar e ter humildade para aprender. Devo tudo isso a vocês.

Ao amor da minha vida, meu esposo Cleuber, pelo amor incondicional, pelo companheirismo e além de tudo pelo incentivo constante me fazendo acreditar que eu era capaz.

Ao meu amorzinho, minha filha Ana Clara, por fazer meus dias mais alegres, trazendo mais sentido a minha vida e ainda pela compreensão nos momentos de ausência no convívio familiar.

Ao Programa de pós-graduação em Medicina Tropical (PPGMT) da Universidade de Brasília por me proporcionarem uma formação de excelência.

A todos os professores do Núcleo de Medicina Tropical pelos edificantes ensinamentos e pelo contagiante amor pela Epidemiologia.

A todos os servidores do NMT, em especial à servidora Lúcia pela sua gentileza e colaboração.

Ao meu orientador, Dr. Mauro Niskier Sanchez pela experiência compartilhada, por estar sempre disposto a ajudar, pelo incentivo nos momentos de desânimo e acima de tudo pela paciência e compreensão durante os momentos difíceis.

Aos professores Dr. Wildo Navegantes e Dra. Maria Margarita Urdaneta pelas valiosas contribuições para o aprimoramento desse trabalho.

A todos os meus colegas do mestrado que compartilharam comigo esses dois anos de alegrias e aprendizado, mas também de dúvidas e de ansiedades.

Em especial, às minhas amigas: Diva, Luciana e Samara pela amizade sincera, pelas boas risadas, pelo companheirismo e pela alegria contagiante.

À minha equipe do Núcleo de Vigilância do Hospital das Forças Armadas por me compreenderem e me apoiarem em todas as fases dessa jornada.

À Diretoria de Vigilância Epidemiológica do DF e à equipe do Programa de Controle da Tuberculose, em especial à Rosa Nancy, Elaine e Lindivânia, que desde o início apoiaram essa iniciativa.

À Dra. Glaura Caldo, monitora estadual do GeneXpert por toda a colaboração e esclarecimentos no decorrer do trabalho.

Enfim, a todos familiares e amigos que não foram citados, mas que de alguma forma fizeram parte dessa conquista, meu muito obrigada!

*Febre, hemoptise, dispneia e suores noturnos,
A vida inteira que poderia ter sido e não foi.
Tosse, tosse, tosse.
Mandou chamar o médico.
- Diga trinta e três.
- Trinta e três... trinta e três... trinta e três...
- Respire
- O senhor tem uma escavação no pulmão esquerdo
e o pulmão direito infiltrado.
- Então doutor, não é possível tentar o pneumotórax?
- Não. A única coisa a fazer é tocar um tango
argentino.*

Manuel Bandeira

Dedico esse trabalho a todos os pacientes acometidos pela tuberculose, ainda hoje vítimas do preconceito e da exclusão social.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Coeficiente de incidência de tuberculose no Brasil. Série histórica, 1990 a 2014.....	26
Figura 2 – Coeficiente de mortalidade por tuberculose no Brasil. Série histórica, 1990 a 2014.....	27
Figura 3 – Coeficiente de incidência de tuberculose por unidades federativas, 2014.....	28
Figura 4 – Coeficiente de incidência de tuberculose por forma clínica, Distrito Federal, 2003 - 2012.....	29
Figura 5 – Coeficiente de incidência de tuberculose por capitais brasileiras, 2014.....	30
Figura 6 – Coeficiente de mortalidade por tuberculose nas capitais brasileiras, 2014.....	31
Figura 7 – Percentual de casos novos de tuberculose em tratamento supervisionado, 2007 a 2014.....	44
Figura 8 – Investigação de tuberculose em casos novos com TRM – TB.....	54
Figura 9 – Investigação de tuberculose em casos novos em populações mais vulneráveis, com TRM – TB.....	55
Figura 10 – Investigação de tuberculose em casos de retratamento, com TRM – TB.....	56
Figura 11 – Procedimentos para a realização do teste rápido.....	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Perfil sócio-demográfico da população notificada com TB pulmonar, em quatro hospitais regionais do Distrito Federal, de agosto de 2013 a julho de 2015.....	82
Tabela 2 - Comorbidades apresentadas pela população notificada com tuberculose pulmonar em quatro hospitais regionais do Distrito Federal, de agosto de 2013 a julho de 2015.....	84
Tabela 3 - Características da população notificada com TB pulmonar, em quatro hospitais regionais do Distrito Federal, segundo a unidade notificadora, o tratamento, o número de contatos e a situação de encerramento, de agosto de 2013 a julho de 2015	86
Tabela 4 – Provas diagnósticas para tuberculose pulmonar, referentes à população notificada em quatro hospitais regionais do Distrito Federal, de agosto de 2013 a julho de 2015.....	88
Tabela 5 – Exames complementares realizados pela população notificada com tuberculose pulmonar, em quatro hospitais regionais do Distrito Federal, de agosto de 2013 a julho de 2015.....	91
Tabela A - Perfil laboratorial da população notificada com TB pulmonar em quatro hospitais regionais do Distrito Federal, de agosto de 2013 a julho de 2015.	139
Tabela B – Exames complementares realizados pela população notificada com tuberculose pulmonar, em quatro hospitais regionais do Distrito Federal, de agosto de 2013 a julho de 2015.....	140

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 – Número de baciloscopias realizadas por quatro hospitais regionais do Distrito Federal, de agosto de 2013 a julho de 2015.....92
- Gráfico 2 – Número de baciloscopias e de testes rápidos realizados por hospital regional, de agosto de 2013 a julho de 201593
- Gráfico 3 – Número de baciloscopias e de testes rápidos realizados por hospital regional, de agosto de 2014 a julho de 2015.94
- Gráfico 4 – Positividade do Mtb pela baciloscopia, por hospital regional, no período anterior à implantação do teste rápido, de agosto de 2013 a julho de 2014.95
- Gráfico 5 – Positividade do Mtb pela baciloscopia, por hospital regional, no período posterior à implantação do teste rápido, de agosto de 2014 a julho de 2015.....96
- Gráfico 6 – Positividade do Mtb pelo teste rápido, por hospital regional de agosto de 2014 a julho de 201597
- Gráfico 7 – Número de testes rápidos moleculares realizados no Distrito Federal, de agosto de 2014 a julho de 2015.98

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADA	Adenosina deaminase
AIDS	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
BAAR	Bacilo Álcool-Ácido Resistente
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
BK	Bacilo de Koch
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CD4	Linfócitos com receptor CD4
CD8	Linfócitos com receptor CD8
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DF	Distrito Federal
DOTS	<i>Direct Observed Treatment Strategy Short Course</i> (ou TDO)
E	Etambutol
EUA	Estados Unidos da América
FIND	<i>Foundation for Innovative new diagnostics</i>
GAL	Gerenciador de Ambiente Laboratorial
GDF	Governo do Distrito Federal
GX	Gene Xpert
GxAlert	Software para monitoramento remoto do GeneXpert
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HRAN	Hospital Regional da Asa Norte
HRPa	Hospital Regional do Paranoá

HRG	Hospital Regional do Gama
HRT	Hospital Regional de Taguatinga
H	Isoniazida
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IFN - Y	Interferon gama
IGRA	<i>Interferon Gamma Release Assay</i>
LACEN	Laboratório Central de Saúde Pública
MS	Ministério da Saúde
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MTB/RIF	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> resistente à rifampicina
MJ	Ministério da Justiça
MGIT	<i>Mycobacteria Growth Indicator Tube</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
ODM	Objetivos do milênio
PCT	Programa de Controle da Tuberculose
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
PT	Prova tuberculínica
PPD	Derivado proteico purificado
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PIB	Produto interno bruto
R	Rifampicina
rpo β	Gene relacionado com a resistência à rifampicina
RTR	Rede de teste rápido
SES-DF	Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal

SIH	Sistema de Informações hospitalares
SILTB	Sistema de Informação Laboratorial da Tuberculose
SIM	Sistema de Informação sobre mortalidade
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SITE-TB	Sistema de informação de tratamentos especiais da tuberculose
STATA	<i>Software</i> estatístico
SUS	Sistema Único de Saúde
TAAN	Teste de amplificação de ácidos nucleicos
TB	Tuberculose
TB-HIV	Coinfecção por <i>M. tuberculosis</i> e vírus da imunodeficiência adquirida (HIV)
TB MDR	Tuberculose multidroga resistente
TB XDR	Tuberculose extensivamente resistente
TDO	Tratamento Diretamente Observado
TRM	Teste rápido molecular
TS	Teste de sensibilidade
VE	Vigilância Epidemiológica
VPP	Valor preditivo positivo
WHO	<i>World Health Organization</i>
Z	<i>Pirazinamida</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	21
1.1 Etiologia.....	21
1.2 Transmissão	21
1.3 Epidemiologia	23
1.4 Formas Clínicas.....	34
1.5 Diagnóstico.....	36
1.6 Tratamento	41
1.7 Programas de controle da tuberculose	45
1.8 Vigilância da tuberculose.....	50
2. TESTE MOLECULAR GENEXPERT MTB/RIF	59
2.1 Descrição do teste	59
2.2 Importância do GeneXpert no controle da tuberculose	61
2.3 Sensibilidade e especificidade do GeneXpert	62
2.4 Projeto piloto de avaliação da implantação do GeneXpert no Brasil	65
2.5 Custo-efetividade do GeneXpert	68
2.6 Implantação do GeneXpert no Brasil	69
3. JUSTIFICATIVA	72
4. OBJETIVOS	74
4.1 Objetivo Geral.....	74
4.2 Objetivos Especificos	74
5. METODOLOGIA	75
5.1 Delineamento do estudo.....	75
5.2. População do estudo	75
5.3 Fonte de dados.....	75
5.4 Coleta de dados	76
5.5 Análise Estatística	77
5.6 Aspectos Éticos	78
6. RESULTADOS.....	80

7. DISCUSSÃO	100
8. CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS	117
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	119
ANEXOS	131
Anexo I – Ficha de notificação de tuberculose	131
Anexo II – Ficha de acompanhamento da tuberculose.....	132
Anexo III – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética	133
Anexo IV - Tabelas A e B	139

RESUMO

Introdução: Segundo estimativas da OMS, em 2014, ocorreram 9,6 milhões de casos novos de tuberculose em todo o mundo, causando a morte de 1,5 milhões de indivíduos. No Brasil estima-se que mais de 50 milhões de pessoas estejam infectadas pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Apesar dos esforços contínuos, a tuberculose continua sendo um grave problema de saúde pública, sendo a terceira causa de morte por doença infecciosa no país. Como uma estratégia de controle, em dezembro de 2010, a OMS endossou o uso do Xpert MTB/RIF em países com alta carga da doença, considerando-o uma tecnologia capaz de revolucionar o diagnóstico e o tratamento da doença. O DF começou a utilizar essa tecnologia em agosto de 2014, depois de receber do MS quatro equipamentos que foram instalados nos hospitais regionais do Gama, de Taguatinga, da Asa Norte e do Paranoá. **Objetivos:** Avaliar o efeito da implantação de uma nova ferramenta diagnóstica (GeneXpert) em indicadores selecionados da tuberculose pulmonar do Distrito Federal. **Métodos:** Trata-se de um estudo epidemiológico observacional descritivo, quasi-experimental, com utilização de dados secundários. A população do estudo é composta por todos os pacientes notificados como casos novos de TB pulmonar, de agosto de 2013 a julho de 2015. Foram utilizados os dados secundários extraídos do SINAN-TB, sem identificação dos pacientes; de planilhas de produção consolidadas pelo Laboratório Central de Saúde Pública do Distrito Federal - LACEN-DF. **Resultados:** Foram notificados 233 casos novos de tuberculose pulmonar nos quatro hospitais estudados, sendo 119 casos no período pré-implantação do novo teste e 114 casos após a implantação. Não foi observado aumento significativo no total de notificações de tuberculose pulmonar entre os dois períodos. A incidência de tuberculose pulmonar considerando apenas indivíduos residentes no DF (274 casos) no período pré-implantação do GeneXpert foi de 9,71 para cada grupo de 100.000 habitantes. Já no período pós-implantação a incidência (baseada apenas

nos residentes do DF, ou seja, 287 casos) foi de 9,95/100.000 habitantes. Após a implantação do GeneXpert foram realizados 2519 testes por esses quatro hospitais onde os equipamentos estão instalados. Entre os principais achados, constatamos que o GeneXpert apresentou maior percentual de positividade para o Mtb, comparado à baciloscopia, em todos os hospitais regionais estudados. O percentual calculado de positividade geral do Mtb pelo GeneXpert foi de 8,6% *versus* 3,27% da baciloscopia antes da implantação do novo teste e 5,5% de positividade geral da baciloscopia após a implantação. Além disso, o percentual de casos confirmados bacteriologicamente aumentou 22% em relação ao período anterior à sua implantação, sendo que o novo teste incrementou em 8,8% essas notificações. **Conclusão:** Acreditamos que a principal contribuição desse estudo foi mostrar as vantagens da substituição da baciloscopia pelo GeneXpert, no contexto de saúde local, além de apontar os desafios que devem ser superados para que sua implantação produza os benefícios que dele se espera. No entanto, entendemos que para que haja êxito no controle da tuberculose não basta apenas que o teste diagnóstico seja rápido, é necessário ainda que o acesso ao resultado seja célere e que o início ao tratamento seja oportuno.

Palavras-chaves: Tuberculose pulmonar; genexpert MTB/RIF; teste diagnóstico

ABSTRACT

Introduction: According to WHO estimates, in 2014, there were 9.6 million new cases of TB worldwide, killing 1.5 million people. In Brazil it is estimated that over 50 million people are infected with *Mycobacterium tuberculosis*. Despite continued efforts, tuberculosis remains a serious public health problem, being the third leading cause of death from infectious disease in the country. As a control strategy in December 2010, the WHO endorsed the use of Xpert MTB / RIF in countries with high disease burden, considering it a technology to revolutionize the diagnosis and treatment of disease. The DF started using this technology in August 2014, after receiving MS four fixtures that were installed in regional hospitals Gama, Taguatinga, Asa Norte and Paranoá. **Objectives:** To evaluate the effect of implementation of a new diagnostic tool (GeneXpert) on selected indicators of pulmonary tuberculosis in the Federal District. **Methods:** This is a descriptive observational epidemiological study, quasi-experimental, using secondary data. The study population consists of all patients reported as new cases of pulmonary TB, August 2013 to July 2015 the secondary data extracted from the SINAN-TB were used without identification of patients; consolidated production of sheets by the Central Public Health Laboratory of the Federal District - LACEN-DF. **Results:** We reported 233 new cases of pulmonary tuberculosis in the four hospitals studied, with 119 cases in the pre-deployment of the new test period and 114 cases after deployment. There was no significant increase in total pulmonary tuberculosis notifications between the two periods. The incidence of pulmonary tuberculosis considering only individuals residing in the Federal District (274 cases) in the pre-implantation GeneXpert period was 9.71 for each group of 100,000 inhabitants. In the post-implantation period incidence (DF based only on the residents, or 287 cases) was 9.95 / 100,000. After the implementation of GeneXpert tests were conducted in 2519 for these four hospitals where the equipment is installed. Among the main findings, we found that the GeneXpert had a higher percentage of positive for Mtb, compared to smear microscopy in all

regional hospitals studied. The percentage calculated overall positive Mtb by GeneXpert was 8.6% versus 3.27% of smear before the implementation of the new test and 5.5% of general positivity of sputum smear after implantation. In addition, the percentage of microbiologically confirmed cases increased by 22% compared to the period prior to its implementation, and the new test increased by 8.8% these notifications. **Conclusion:** We believe that the main contribution of this study was to show the advantages of replacing the smear by GeneXpert, the local health context, and point out the challenges that must be overcome for its implementation produces the benefits expected of it. However, we understand that to be successful in tuberculosis control not enough that the diagnostic test is fast, it is still necessary to access the result is rapid and early treatment is appropriate.

Keywords: Pulmonary tuberculosis; GeneXpert MTB / RIF; diagnostic test

1. INTRODUÇÃO

1.1 Etiologia

A tuberculose é uma doença infectocontagiosa que atinge principalmente os pulmões (tuberculose pulmonar). Na sua forma extrapulmonar pode acometer uma série de órgãos e/ou sistemas, além do pulmão. É causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) também conhecido como bacilo de Koch (BK) que é um patógeno intracelular facultativo, aeróbio obrigatório, de crescimento lento, que pode se multiplicar dentro dos macrófagos e em outras células do organismo. O *Mtb* tem a capacidade de permanecer vivo por anos no granuloma formado pela reação tecidual e se multiplicar quando falham as defesas do hospedeiro. Esse bacilo se multiplica a cada 12-20 h, e os sintomas da tuberculose se iniciam lentamente. Devido a essa característica do bacilo, o indivíduo infectado pode demorar a apresentar sintomas e procurar assistência médica, e nesse ínterim, transmitir o bacilo a diversas outras pessoas (CDC, 2005; BRASIL, 2011; Moutinho, 2011; Siqueira, 2012).

1.2 Transmissão

A tuberculose pulmonar, em especial a bacilífera, tem mais relevância para a Saúde Pública em decorrência de sua transmissibilidade. Os doentes bacilíferos, ou seja, aqueles com baciloscopia de escarro positiva são a principal preocupação, visto que são os principais propagadores da doença. Os sintomas clássicos da TB pulmonar são: tosse persistente, produtiva ou não (com muco e eventualmente sangue), febre vespertina, sudorese noturna e emagrecimento (Silva, 2004; BRASIL, 2011).

A transmissão da tuberculose é feita diretamente de pessoa a pessoa, principalmente pelo ar, por meio da fala, do espirro e especialmente da tosse, na qual o paciente bacilífero expela no ar as gotículas de diversos tamanhos, contendo o bacilo de Koch, causador da doença. As gotículas mais pesadas rapidamente chegam até o chão, depositando-se ali, porém as gotículas mais leves ficam suspensas no ar por bastante tempo, podendo ser inaladas e atingir os bronquíolos e alvéolos pulmonares, iniciando ali a sua multiplicação. Já a maioria das gotículas de peso médio são retidas pela mucosa do trato respiratório superior e expelidas dos brônquios pelo mecanismo muco-ciliar (CDC, 2005; BRASIL, 2005; Pio, 2012; BRASIL, 2014e).

A transmissão indireta, que ocorre por meio da deposição dos bacilos em objetos inertes, como copos, lençóis e roupas que dificilmente serão dispersos por aerossóis, representa pouca importância na transmissão da doença. O risco de transmissão da TB varia de acordo com fatores como: a carga bacilar de um paciente com TB ativa ao tossir, espirrar ou falar, o tempo de duração do contato com o paciente fonte, além das condições ambientais onde ocorreu esse contato (BRASIL, 2005; Pio, 2012).

A OMS estima que antes de iniciar o tratamento para tuberculose uma pessoa infectada pode transmitir o bacilo a 20 outras pessoas no decorrer de dois anos (WHO, 2008). A transmissão será plena enquanto o paciente não iniciar o tratamento, visto que ele continua eliminando o bacilo. Desde que o esquema terapêutico seja seguido de maneira adequada, dentro de poucas semanas a transmissão é reduzida (BRASIL, 2005, 2011; Huf & Kritski, 2012).

A tuberculose é uma doença com alta infectividade e baixa patogenicidade, ou seja, muitas pessoas são infectadas pelo bacilo, porém, dessas pessoas nem todas adoecem. No geral, uma proporção relativamente pequena (5-15%) dos cerca de 2-3 bilhões de pessoas infectadas com *M. tuberculosis* podem desenvolver a doença durante sua vida. No entanto, a probabilidade de desenvolver TB é muito maior entre pessoas infectadas com o HIV, devido à maior vulnerabilidade do seu sistema imunológico. A infecção por HIV é o mais poderoso fator de risco conhecido de predisposição para a

infecção por *Mycobacterium tuberculosis* e a progressão para doença ativa, o que aumenta o risco de reativação da TB latente em 20 vezes (Pawlowsky, 2012; WHO, 2015a).

1.3 Epidemiologia

A tuberculose (TB) é um grave problema de saúde pública mundial, e juntamente com a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), é uma das principais causas de morte por doença infecciosa em todo o mundo. Estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS) mostraram que em 2014 ocorreram 9,6 milhões de casos novos de tuberculose e 1,5 milhões de mortes, sendo que dessas, 400 mil mortes seriam de coinfectados TB-HIV e 1,1 milhão seriam entre pessoas sem o HIV (WHO, 2015a).

Desde 1993 a OMS decretou que a tuberculose era um problema emergencial, devido aos altos coeficientes de incidência e mortalidade, especialmente, nos países com condições socioeconômicas desfavorecidas e que concentravam a maior incidência (RUFINO-NETTO, 2002; BRASIL, 2006; Hijjar *et al.*, 2005, 2007).

Por ocasião da Assembleia do Milênio, ocorrida no ano 2000, todos os estados membros das Nações Unidas aprovaram a Declaração do Milênio, que serviu de base para os Objetivos do Milênio (ODM) estabelecidos em 2001. Entre esses objetivos estava o combate ao HIV/AIDS, à malária e a outras doenças. Além disso, assumiram também o compromisso de frear a prevalência e a mortalidade por tuberculose até o ano de 2015 (BRASIL, 2006; Barreira & Grangeiro, 2007; Carvalho & Barcellos, 2014).

Nesse mesmo contexto, a estratégia *Stop TB* da OMS, em consonância com os objetivos de desenvolvimento do milênio (ODM), conseguiu atingir a meta de reduzir pela metade o número de mortes por TB e a prevalência global de TB até 2015. Essa meta foi alcançada por 16 dos 22 países com elevada carga da doença, incluindo o Brasil. Diante do novo

contexto epidemiológico, surgiu a nova estratégia *End TB* (pós-2015), com metas mais ambiciosas e que espera que até 2035 haja uma redução de 95% das mortes por tuberculose, uma redução de 90% na incidência da doença e que 0% das famílias sejam afetadas pelos custos catastróficos da TB, em comparação ao ano de 2015 (WHO, 2015a, 2015b).

O último relatório da OMS (WHO, 2015a) mostrou que o número de casos novos da doença aumentou em relação aos anos anteriores, no entanto, esse fato se deve à melhoria da qualidade da vigilância e não a uma maior propagação da doença.

Em contrapartida, o mesmo relatório mostrou que a mortalidade por tuberculose caiu 47% e a prevalência global 42%, comparados ao ano de 1990; e que a incidência da doença também caiu 18%, em relação ao ano 2000. O sucesso das estratégias implantadas como o acesso a um diagnóstico rápido e eficaz, aliados a um tratamento oportuno, salvaram aproximadamente 43 milhões de vidas entre os anos de 2000 e 2014 (WHO, 2015a).

Desde o ano de 2003 a tuberculose está entre as prioridades do governo brasileiro, configurando entre as cinco doenças em foco na atualidade. Para ampliar a resposta governamental foram elaborados planos estratégicos e emergenciais nas três esferas de governo, além de mobilizar a sociedade civil, visando o controle social. Dados mostram que o orçamento atual para o enfrentamento da tuberculose é quatorze vezes maior do que em 2002. A TB faz parte do programa Mais Saúde, da programação das Ações de Vigilância em Saúde, do Pacto pela Vida, entre outros programas governamentais. Além disso, está sendo discutida a inclusão da incidência de tuberculose como um indicador para o programa Brasil sem miséria. (Barreira & Grangeiro, 2007; Santos, 2007; Piller, 2012).

Estima-se que mais de 50 milhões de pessoas estejam infectadas pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil. O país faz parte da lista da OMS como um dos 22 países que concentram 80% da carga mundial de TB, ocupando atualmente a 18ª posição. Somente em 2014 foram notificados 68.467 casos

novos de tuberculose no país (Viana *et al.*, 2010; BRASIL, 2014e; WHO, 2015; BRASIL, 2015a).

Segundo dados do Ministério da Saúde (MS) somente em 2013 morreram 4.212 pessoas em decorrência da doença no país, sendo a terceira causa de morte por doenças infecciosas, depois da AIDS e da doença de Chagas; e a primeira causa de morte entre os pacientes HIV positivos (Piller, 2012; BRASIL, 2015b).

Podemos observar nas figuras 1 e 2 uma redução nos coeficientes de incidência e de mortalidade por TB, nas últimas décadas. Segundo a OMS o Brasil alcançou todos os três objetivos propostos até 2015 (diminuir pela metade a incidência, prevalência e mortalidade de tuberculose). Juntamente com o Brasil, outros países considerados de alta carga também alcançaram as metas: Camboja, China, Etiópia, Filipinas, Índia, Myanmar, Paquistão, Uganda, Vietnã e Zimbabue (WHO, 2015a).

C.I por 100.000 hab.

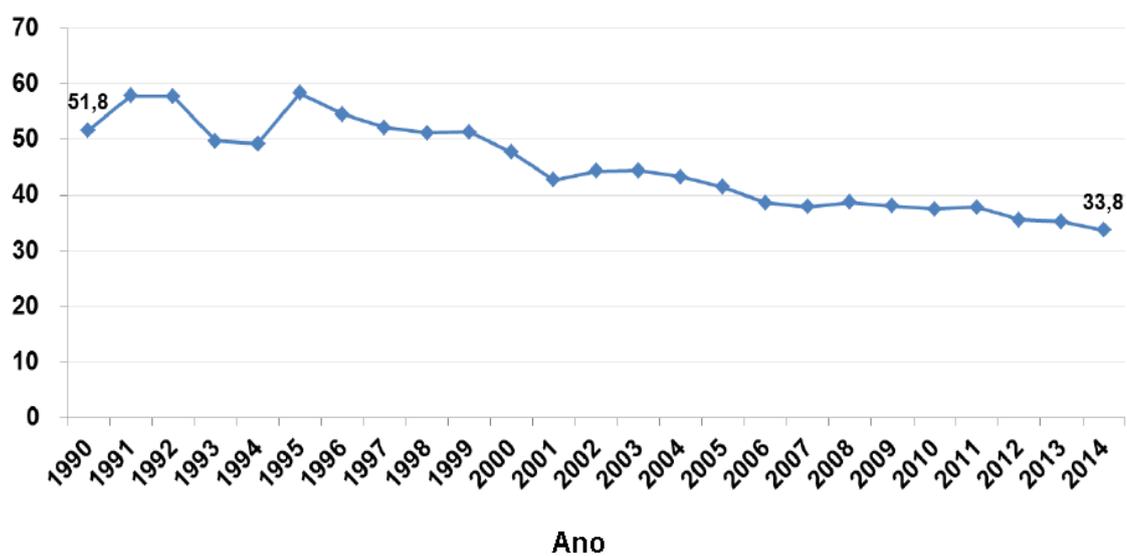


Figura 1. Coeficiente de incidência de tuberculose no Brasil, de 1990 a 2014*

Fonte: MS/ CGPNCT/ DEVEP, jul. 2015d.

* dados preliminares, sujeitos alteração.

Conforme observado na figura 2, o coeficiente de mortalidade por TB no Brasil vem reduzindo gradativamente ao longo dos anos. Em 1994, esse coeficiente era de 3,8 óbitos por cada grupo de 100 mil habitantes (BRASIL, 2012). Em 2014 foi de 2,1/100.000, uma redução de 44,7% em relação ao registrado em 1994. Em 2010, cinco anos antes do previsto, o Brasil conseguiu alcançar a meta do Plano Global para o Combate à Tuberculose (2011-2015) da OMS em relação à mortalidade (BRASIL, 2012; WHO, 2015a).

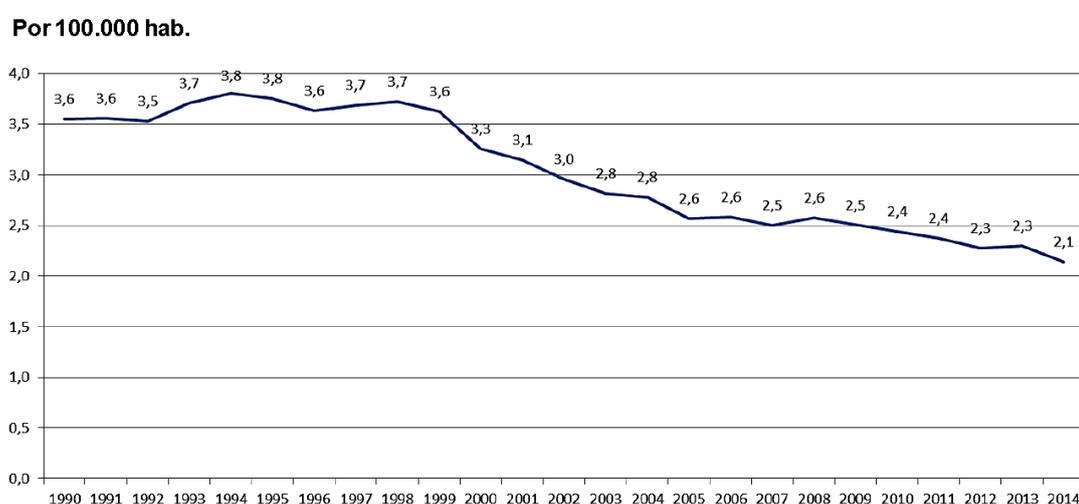


Figura 2. Coeficiente de mortalidade por TB no Brasil de 1990 a 2014*.

Fonte: MS/ CGPNCT/ DEVEP, jul. 2015d

* dados preliminares, sujeitos alteração.

O Distrito Federal (DF) apresenta um dos menores coeficientes de incidência de TB, comparado às demais unidades federativas brasileiras, com aproximadamente 13 casos por 100.000 habitantes (BRASIL, 2015c), bem abaixo da média nacional, com coeficientes de incidência similares aos estados do Tocantins e Goiás. Já os estados do Rio de Janeiro e do Amazonas apresentam a maior incidência da doença no Brasil, conforme observamos na figura 3.

C.I por 100.000 hab.

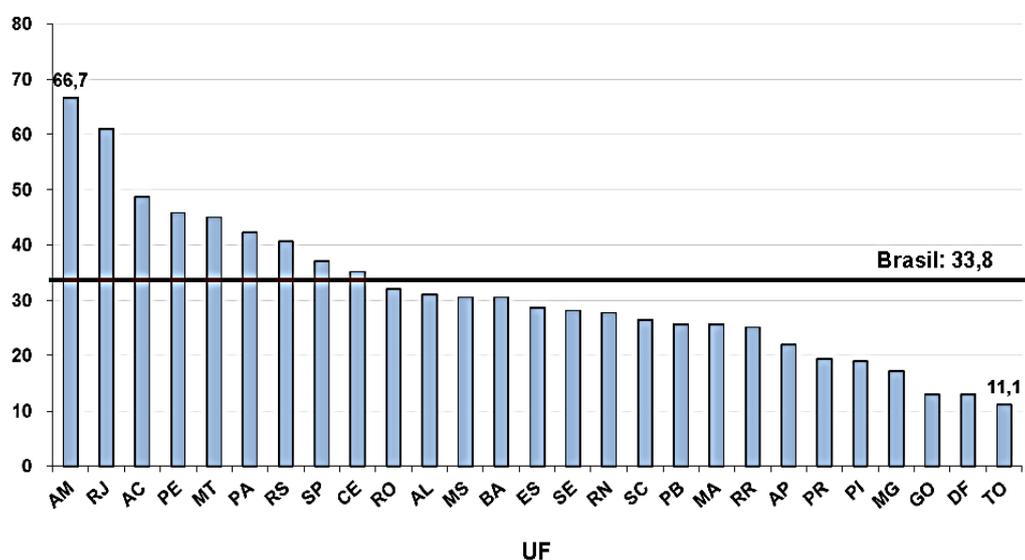


Figura 3. Coeficiente de incidência de TB por unidades federativas, 2014*.

Fonte: MS/ CGPNCT/ DEVEP, jul. 2015d.

* dados preliminares sujeitos alteração.

Em 2014, no Distrito Federal, foram notificados 372 casos novos de tuberculose, o que corresponde a 0,54% do número de casos notificados no Brasil (BRASIL, 2015a). Na figura 4 podemos ver separadamente os coeficientes de incidência da TB, segundo forma clínica apresentada. O coeficiente de incidência da tuberculose pulmonar bacilífera no DF, em 2012, foi 5,5 casos/100.000 habitantes (BRASIL, 2014a).

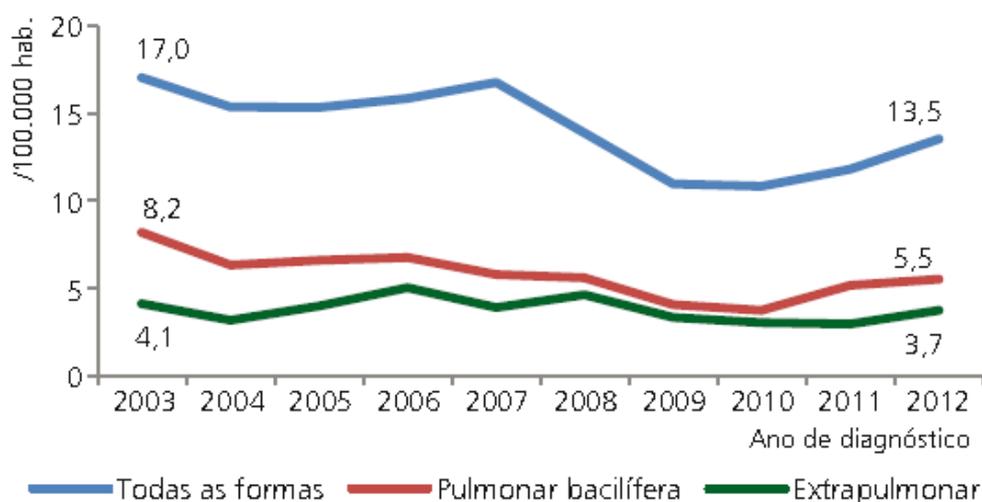


Figura 4. Coeficiente de incidência de tuberculose por forma clínica, Distrito Federal, 2003-2012.

Fonte: BRASIL, 2014b

Quando comparamos com as demais capitais brasileiras, Brasília também está entre aquelas com menor incidência de TB no Brasil, conforme demonstrado na Figura 5, acompanhada de Palmas e Goiânia. Belém, Cuiabá, Porto Alegre e Recife apresentam coeficientes de incidência de TB, acima de 80 casos por 100.000 habitantes, registrando os maiores coeficientes de incidência entre as capitais.

C.I por 100.000 hab.

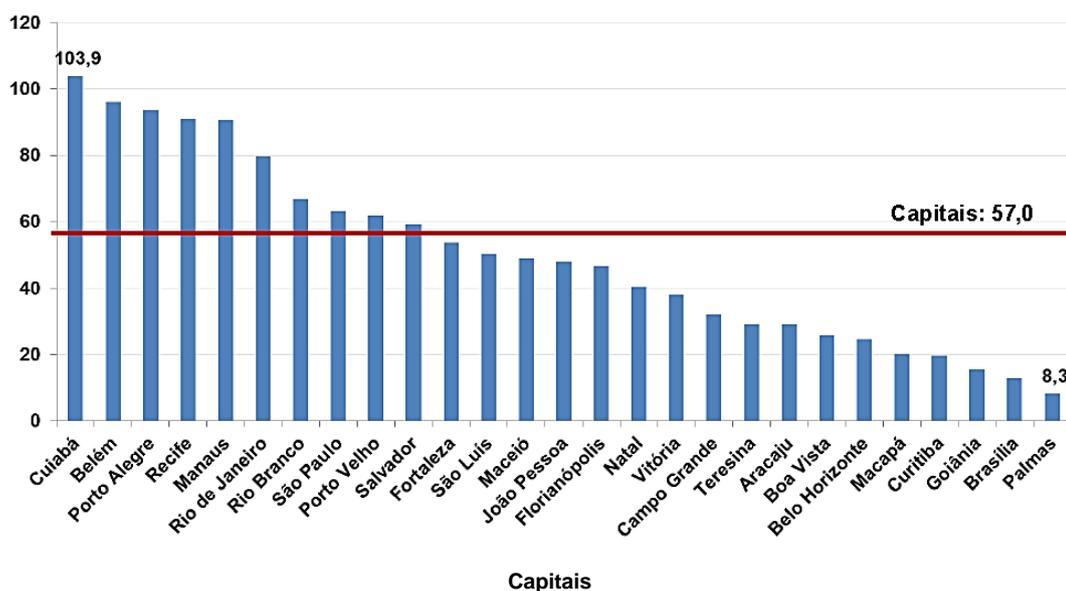


Figura 5. Coeficiente de incidência de TB por capitais brasileiras, 2014*

Fonte: MS/ CGPNCT/ DEVEP, julho 2015d

* dados preliminares sujeitos alteração.

Em 2013 foram registrados 15 (quinze) óbitos por TB no DF (BRASIL, 2015b). A figura 6 demonstra a mortalidade por TB nas capitais brasileiras em 2014. Entre as capitais, o coeficiente de mortalidade de Brasília foi o menor de todos, 0,5/100.000 habitantes, seguida de Boa Vista e Macapá. O maior coeficiente de mortalidade ocorreu no Rio de Janeiro (6,9/ 100.000 hab.), seguido de Recife e Maceió (BRASIL, 2015d).

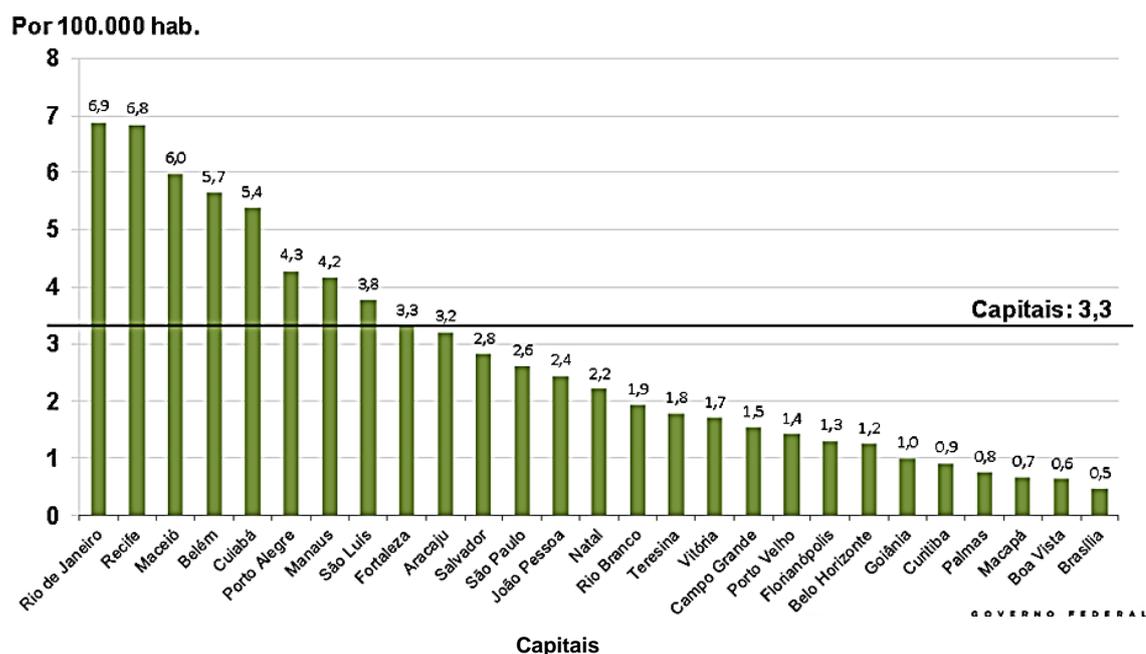


Figura 6. Coeficiente de mortalidade por tuberculose nas capitais brasileiras, 2014*.

Fonte: MS/ CGPNCT/ DEVEP, jul. 2015d

* dados preliminares sujeitos alteração.

Apesar de ser uma das doenças infecciosas mais antigas e há mais de meio século tratável e curável, a tuberculose persiste como um dos principais problemas de saúde a ser enfrentado em âmbito global. A tuberculose foi e continua sendo uma das principais doenças negligenciadas, tornando-se uma barreira ao desenvolvimento e à diminuição das desigualdades sociais tão características dos países que concentram a maior carga da doença. Um cenário urbano carente de programas sociais e habitacionais somado ao desemprego e à necessidade de migração para grandes centros em busca de

melhores condições de trabalho, determina condições de moradia precárias, criando bolsões de pobreza que se tornam regiões vulneráveis ao adoecimento por TB. Essas fragilidades sociais, aliadas à falta de representação social, resultam na marginalização da população. Além do que, dificultam o acesso aos serviços de saúde, e se agravam ainda pelas condições socioeconômicas precárias dos indivíduos e da comunidade, condenando-os a viver em moradias insalubres, propícias ao desenvolvimento da TB (RUFFINO-NETTO, 2002; Barreira & Grangeiro, 2007; Brunello, 2011).

Por se tratar de uma doença há muito negligenciada, havia pouco sucesso no seu combate, o que fez com que inclusive em países desenvolvidos ocorressem surtos de tuberculose multirresistente. Além disso, outro fator determinante foi a epidemia de AIDS que influenciou sobremaneira na história natural da TB que passou a ser uma das principais doenças associadas ao HIV/AIDS. O HIV não só tem contribuído para um aumento crescente no número de casos de TB como também tem sido um dos principais responsáveis pelo aumento da mortalidade entre os pacientes co-infectados (Hijjar *et al.*, 2005; Jamal & Moherdau, 2007).

As dificuldades encontradas no combate à tuberculose, no contexto social brasileiro, são reflexo do estágio de desenvolvimento em que o país se encontra, onde a pobreza, as fragilidades do sistema de saúde e as deficiências de gestão, além de outros determinantes sociais, entravam o avanço tecnológico, inibindo dessa forma, a queda na incidência de doenças culturalmente negligenciadas. A tuberculose e a pobreza apresentam uma relação bidirecional, pois tanto a pobreza pode estar relacionada às condições precárias de saúde, como essas podem produzir a pobreza, limitando as oportunidades de trabalho e de subsistência. Outros fatores agravantes para o controle da tuberculose são: a multirresistência às drogas usadas no tratamento, os fluxos migratórios e as deficiências dos sistemas de saúde. Além desses fatores, as pesquisas para o desenvolvimento de vacinas e de novos tratamentos são insuficientes (RUFFINO-NETTO, 2002; Silva, 2004; Barreira & Grangeiro, 2007; Guimarães *et al.*, 2012).

Algumas populações vulneráveis, como os indígenas e a população privada de liberdade, apresentam um maior risco de adoecimento, com coeficientes de incidência elevadíssimos, comparados ao da população brasileira em geral. Embora a população indígena represente apenas 0,4% da população brasileira, em 2012 foram diagnosticados 772 casos novos de TB nessa população (1,1% do total de casos do país). O coeficiente de incidência de TB nessa população foi de 94,4/100.000 hab. (quase três vezes maior que a população geral, à época). Já outros grupos de risco como populações albergadas, populações em situação de rua e população privada de liberdade esse coeficiente ultrapassa 3.000 casos a cada 100.000 habitantes (Hijjar *et al.*, 2005; BRASIL, 2013a; BRASIL, 2014c).

Segundo dados do Ministério da Justiça (2014), atualizados até junho de 2014, o coeficiente de incidência da tuberculose na população privada de liberdade é de 940,9/100.000 presos. A população privada de liberdade representa aproximadamente 0,3% da população brasileira, e contribui com 7,8% dos casos novos de tuberculose notificados no país, tendo sido registrados 5.367 casos novos em 2014. A população carcerária brasileira é a quarta maior do mundo, ficando atrás apenas dos Estados Unidos, China e Rússia. Existem 607.731 pessoas privadas de liberdade no Brasil. Essa população é considerada vulnerável ao desenvolvimento da TB devido a diversos fatores como: a superlotação dos presídios, as precárias condições de higiene e ventilação, situações essas que favorecem a transmissão do bacilo da TB e dificultam a prevenção e o controle da doença. Somados a todos esses fatores é grande o número de casos de HIV nessa população, tornando-a ainda mais vulnerável. O coeficiente de incidência de HIV é de 1.215,5 casos por 100.000 presos, número sessenta vezes maior que o coeficiente da população em geral no Brasil (BRASIL, 2014b; BRASIL, 2014c).

Nesse contexto, o controle da TB no Brasil permanece um desafio. É preciso adotar estratégias preventivas, além de garantir o acesso ao diagnóstico e ao tratamento em tempo oportuno (BRASIL, 2011; Villa *et al.*, 2013; Huf & Kritski, 2012).

1. 4 Formas Clínicas

Apenas 5 a 10% dos seres humanos imunocompetentes são susceptíveis a TB e mais de 85% desses desenvolvem lesão exclusivamente nos pulmões. Por outro lado, indivíduos imunocomprometidos podem desenvolver TB sistêmica, que pode se tornar rapidamente letal (Moutinho, 2011).

Ao entrar em contato pela primeira vez com o bacilo o paciente desenvolve o tipo de **tuberculose primária**. Ao ser inalado e vencer a barreira muco-ciliar do sistema respiratório, o bacilo é fagocitado pelos macrófagos alveolares que são células de defesa da imunidade primária. Nesse local é desencadeada uma reação inflamatória inespecífica. Posteriormente, esses bacilos também podem ser transportados pelos macrófagos até os linfonodos, provocando uma reação inflamatória semelhante. Na segunda semana de infecção teremos uma resposta do tipo celular, mediada por Linfócitos TCD4 ativados que secretam citocinas como o IFN- γ (interferon gama) e que mandam o sinal químico para os macrófagos destruírem as micobactérias. Já os Linfócitos TCD8+ destroem os macrófagos infectados pelo bacilo o que desencadeia um tipo de hipersensibilidade tardia, com formação de granulomas com necrose caseosa. Com o sistema imunológico vigilante a sobrevivência do bacilo em ambiente hostil se torna inviável. O nódulo tuberculoso formado, também conhecido como nódulo de Ghon, localiza-se geralmente na região subpleural inferior do lobo superior ou região na superior do lobo inferior. Em pessoas imunocompetentes, ou seja, com sistema imunológico eficaz, ocorre a regressão da lesão com consequente cicatrização da área afetada que se calcificará mais tarde. No entanto, o bacilo continua inerte dentro do macrófago por muitos anos, podendo mais tarde, em decorrência de algum comprometimento do sistema imunológico ser reativado. Isso ocorre principalmente em crianças desnutridas, idosos, pacientes com imunodepressão grave como os de AIDS, podendo progredir para as formas disseminadas graves como a tuberculose

miliar (Bombarda *et al.*, 2001; Paiva, 2006; Teixeira *et al.*, 2007; Moutinho, 2011).

A forma primária ocorre geralmente em crianças, manifestando-se clinicamente de forma insidiosa, onde o paciente apresenta irritação, febre baixa, inapetência e sudorese noturna e o exame físico inexpressivo. A tuberculose na infância apresenta-se de forma diferente do adulto, pois geralmente é negativa no exame bacteriológico (abacilífera), devido à menor quantidade de bacilos nas lesões, além disso, as crianças têm dificuldade de expectoração. Os adolescentes se assemelham mais aos adultos, sendo na maioria das vezes bacilíferos (BRASIL, 2011; Sant' Anna, 2012).

A **tuberculose secundária**, ou **pós-primária**, acomete adultos que tiveram contato prévio com o bacilo. Decorre da reativação da infecção primária, mas também pode ser decorrente de uma reinfecção por meio de um novo contato com um paciente bacilífero. Ocorre uma reação inflamatória com formação de necrose caseosa e granulomas coalescentes, inicialmente nos segmentos apicais posteriores do pulmão, levando à necrose tecidual com cavidades extensas, chegando a ocupar praticamente todo o pulmão. A aeração da caverna tuberculosa torna o ambiente propício à multiplicação dos bacilos. No entanto, dependendo da resposta imunológica e do tratamento adequado, a lesão pode regredir e cicatrizar formando tecido fibrótico, sem deixar maiores sequelas (Paiva, 2006; Moutinho, 2011). Pode ocorrer em qualquer faixa etária, porém, mais comumente no adolescente e no adulto jovem, apresentando como sintomas tanto a tosse seca quanto a produtiva, febre vespertina sem calafrios, sudorese noturna e anorexia (BRASIL, 2011).

As **formas disseminadas da tuberculose** decorrem de uma resposta imunológica ineficaz, nas quais o bacilo se dissemina por todo o corpo por via hematogênica, gerando inicialmente uma lesão granulomatosa repleta de bacilos com a formação de pequenos nódulos amarelados (tuberculose miliar), em diversos locais como no parênquima pulmonar, na pleura, na medula óssea e nas meninges, entre outros. A denominação TB miliar é

decorrente do aspecto pulmonar visto no exame radiológico. Pacientes coinfectados com TB-HIV imunocomprometidos, geralmente apresentam formação escassa de granulomas e padrão inflamatório não reativo (Paiva, 2006; Moutinho, 2011). Ocorre mais em pacientes HIV positivos (10%) com imunossupressão e tem como sintomas febre, astenia, emagrecimento e tosse, podendo apresentar alterações no sistema nervoso central, hepatomegalia e erupções cutâneas (BRASIL, 2011).

A **tuberculose extrapulmonar** pode acometer a pleura, os gânglios, o cérebro, as meninges, o coração, a bexiga e os ossos, entre outros. Os sintomas variam de acordo com o órgão ou sistema acometido. Ocorre mais em pacientes com AIDS, em especial, aqueles com imunocomprometimento grave. Nessa forma ocorre disseminação dos bacilos através da árvore brônquica, do sistema linfático ou sanguíneo, a partir de um foco inicial, seja ele primário ou secundário, onde esses bacilos são transportados para diversos locais do corpo, mais frequentemente para a pleura, linfonodos, ossos, articulações, aparelho gastrointestinal, rins e sistema nervoso. O acometimento do sistema nervoso central leva à forma mais temida, a **meningite tuberculosa**, devido ao seu alto coeficiente de mortalidade mesmo em pessoas tratadas adequadamente e com o sistema imunológico competente (Paiva, 2006; Moutinho, 2011; BRASIL, 2011).

1.5 Diagnóstico

O diagnóstico **clínico-epidemiológico** consiste na identificação dos sinais e sintomas sugestivos da doença. É considerado como **caso suspeito** de TB pulmonar todo aquele indivíduo que apresente: tosse com expectoração há três semanas ou mais (sintomático respiratório) e/ou com outros sinais e sintomas como: febre vespertina, sudorese noturna, inapetência, perda de peso repentina ou com imagem radiológica sugestiva

de TB, mesmo sem a confirmação bacteriológica (CDC, 2005; BRASIL, 2010; BRASIL, 2014e).

O método mais comum para o diagnóstico de TB em todo o mundo continua sendo a **baciloscopia de escarro** (desenvolvido há mais de 100 anos), no qual as bactérias são observadas nas amostras de escarro por meio de um microscópio. No entanto, a evolução dos métodos diagnósticos de tuberculose nos últimos anos fez com que o uso de testes moleculares rápidos para diagnosticar a tuberculose e a tuberculose multidrogarresistente (MDR) aumentasse. Alguns países estão extinguindo o uso da baciloscopia como meio diagnóstico (CDC, 2005; WHO, 2015a).

O método de diagnóstico da tuberculose amplamente utilizado no Brasil é a baciloscopia de escarro que consiste na pesquisa do bacilo álcool ácido resistente – BAAR, pelo método *Ziehl-Nielsen*. É importante tanto para o diagnóstico quanto para o acompanhamento do tratamento. Devem ser coletadas no mínimo duas amostras, sendo uma por ocasião da primeira consulta, e a outra, ao acordar da manhã seguinte, independentemente do resultado da primeira. É um procedimento vantajoso por ser rápido e barato, desde que todas as suas fases sejam executadas corretamente, porém, apresenta baixa sensibilidade (60 a 80%), na detecção dos casos de tuberculose pulmonar (Silva, 2004; BRASIL, 2011; Huf & Kritski, 2012).

Outro tipo de método diagnóstico é a **cultura** que consiste na visualização da multiplicação e isolamento de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR), a partir da semeadura da amostra clínica, em meios de cultura específicos para micobactérias, sejam eles sólidos ou líquidos. É um método sensível e específico para o diagnóstico das doenças causadas por micobactérias, principalmente para a tuberculose pulmonar e extrapulmonar. A cultura para o *Mycobacterium tuberculosis* é considerada o método padrão-ouro para o diagnóstico. Apresenta positividade nos espécimes que contenham de 10 a 100 bacilos viáveis (Batista *et al.*, 2007 ; BRASIL, 2008).

A vantagem da cultura de micobactérias em meios sólidos é ter um baixo custo e um índice menor de contaminação, porém tem a desvantagem de ser demorada, podendo levar de 14 a 30 dias para haver crescimento

bacteriano detectável, podendo se estender até oito semanas. Os meios de cultura mais utilizados nessa técnica são os sólidos à base de ovo, *Löwenstein-Jensen* e *Ogawa-Kudoh*. Já para testar a resistência à estreptomicina, rifampicina, etambutol e pirazinamida o resultado da cultura em meio sólido pode demorar até 42 dias após a incubação. Apesar de demorada, a cultura do escarro, nos casos em que a baciloscopia foi negativa, pode aumentar em até 30% o diagnóstico bacteriológico da doença (BRASIL, 2011).

Por outro lado, os métodos baseados em meios de cultura líquidos são mais vantajosos, por apresentarem um menor tempo de incubação, a padronização do inóculo e a leitura automatizada. Além disso, os resultados de resistência e/ou sensibilidade às drogas ficam prontos em 5 a 12 dias de incubação (BRASIL, 2008). Existem evidências de que a cultura em meio líquido seja mais sensível e rápida que aquela em meio sólido (sensibilidade de 93% para meio líquido e 79% para meio de *Löwenstein-Jensen*); no entanto, a desvantagem é que seu custo é elevado (Conde *et al.*, 2011).

A **cultura** é recomendada pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) para aquelas pessoas que apresentam baciloscopia negativa repetidamente, mas que persistem os sintomas clínicos da doença, àquelas que tenham contato prolongado com paciente diagnosticado com TB resistente, nos casos de retratamentos, aos grupos populacionais vulneráveis como: coinfectados TB-HIV, população privada de liberdade, indígenas, população em situação de rua e profissionais de saúde; e ainda àquelas pessoas que tenham dificuldade no fornecimento da amostra para a coleta, como idosos e crianças (Silva, 2004; BRASIL, 2011).

A **radiografia de tórax** é uma grande aliada no diagnóstico da tuberculose, pois aponta para a suspeita de doença ativa, além de evidenciar o tipo e a extensão da lesão pulmonar. Reflete alguns dos sucessivos eventos biopatológicos que ocorrem no pulmão a partir do contágio inicial. Apesar dos avanços no diagnóstico por imagem, a radiografia de tórax continua ocupando papel de destaque no diagnóstico de doenças torácicas. Apesar de 15% dos pacientes com TB pulmonar não apresentarem alteração radiológica, é

imprescindível que a radiografia seja solicitada em todos os casos em que haja suspeita clínica de TB. Além disso, é muito importante na diferenciação das formas atípicas de TB e no diagnóstico de outras pneumopatias que podem também cursar com a TB, especialmente em pacientes imunodeprimidos, como os portadores de HIV/AIDS, além de outras doenças imunossupressoras (BRASIL, 2011; Mello, 2012; Capone *et al.*, 2012).

A **prova tuberculínica (PT)** também é usada como método auxiliar no diagnóstico de TB e consiste na inoculação intradérmica de um purificado proteico do *M. tuberculosis*, com o objetivo de aferir a resposta imune após a inoculação do antígeno. A reação à tuberculina intradérmica é do tipo hipersensibilidade tardia e é demonstrada pela presença de endurecimento cutâneo no local da aplicação. É usada tanto em crianças como em adultos para diagnóstico de TB latente, porém, em crianças, também pode indicar TB doença. No Brasil, a tuberculina utilizada é o PPD RT23 na dose de 0,1 ml, e contém duas unidades de tuberculina. O resultado do teste é registrado em *mm* (Silva, 2004; BRASIL, 2011; Cailleaux-Cezar, 2012).

A **histopatologia** é um método empregado principalmente na investigação das formas extrapulmonares ou nas formas pulmonares que se apresentam como doença difusa no exame de radiografia, por exemplo, na TB miliar. A lesão apresenta-se como um granuloma, geralmente com necrose de caseificação e infiltrado histiocitário de células multinucleadas. Como esta apresentação também ocorre em outras doenças, o achado de BAAR na lesão é fundamental para auxiliar o diagnóstico de tuberculose (Silva, 2004; BRASIL, 2011).

Os **testes moleculares** também chamados de testes de amplificação de ácidos nucleicos (TAAN) são usados no diagnóstico da tuberculose. Considerando que o genoma de qualquer organismo é o que há de mais específico sobre sua identidade, as técnicas de biologia molecular passaram a ser utilizadas para o diagnóstico de diversas doenças, inclusive a TB. Consistem na amplificação e detecção de sequências específicas de ácidos nucleicos do complexo *M. tuberculosis*. Atualmente, as técnicas de biologia molecular têm se desenvolvido rapidamente e de maneira constante. No

entanto, apesar de todas as suas vantagens que são inegáveis, algumas técnicas são complexas e trabalhosas, além de exigirem profissionais de nível superior especializados, e com experiência em biologia molecular, com tempo de execução variando de algumas horas a dois ou três dias. Além disso, necessitam de infraestrutura diferenciada, com salas para procedimentos separadas para evitar a contaminação. Dessa forma, se tornam muito dispendiosas, já que exigem equipamentos e insumos caros e específicos para cada fase de execução da técnica (Silva, 2004; BRASIL, 2011).

As técnicas moleculares de **PCR em tempo real** (*polymerase chain reaction in real time*) têm como uma grande vantagem a rapidez no resultado, que são liberados até duas horas da coleta do DNA (ácido desoxirribonucleico), além do baixo risco de contaminação, pois utiliza apenas um tubo de ensaio. No entanto, a maior desvantagem é que a técnica necessita de equipamentos e reagentes caros, além de profissionais com treinamento em biologia molecular. A sensibilidade varia de 78 a 80 % e a especificidade é maior que 95 % (BRASIL, 2011).

O **Xpert MTB/RIF** é um teste molecular rápido que consiste na purificação, concentração e amplificação de ácidos nucleicos por reação em cadeia de polimerase (PCR), em tempo real, para identificação de sequências do genoma do *M. tuberculosis*, em especial do gene *rpoB* e simultaneamente detecta a resistência à rifampicina que é uma das principais drogas usadas no tratamento de TB. Tem a vantagem de liberar os resultados até duas horas em um laboratório local e não precisar de recursos humanos com experiência em biologia molecular (BRASIL, 2011; Dorman *et al.*, 2012). Como não produz aerossóis de bactérias viáveis é considerado um teste seguro (Bowles *et al.*, 2011). Este teste, em especial, será detalhado posteriormente, visto que o objetivo dessa pesquisa é avaliar a sua implantação no serviço público de saúde.

Além dos métodos citados, existem outros métodos diagnósticos adicionais como tomografia de tórax, testes imunológicos como o IGRA (*Interferon Gamma Release Assay*) que detecta o interferon gama, o ADA (adenosina deaminase) que detecta a adenosina deaminase que é uma

enzima presente especialmente no Linfócito T ativado, auxiliando no diagnóstico de TB ativa; testes de amplificação de bacteriófagos presentes nas bactérias do complexo *M. tuberculosis* (Silva, 2004; BRASIL, 2011).

Nos serviços de saúde brasileiros, especialmente em regiões com alta carga da doença, é usual que o diagnóstico seja baseado em baciloscopias de escarro ou mesmo em evidências clínico-epidemiológicas, permitindo assim que o paciente inicie o tratamento sem confirmação bacteriológica, o que acaba ocorrendo em 26% dos casos novos. Entre outras razões, isto se dá porque aguardar pelos resultados da cultura, ou de outros exames pode acarretar em piora no quadro clínico do paciente, além de contribuir para a contaminação de outros indivíduos (infecção dos contatos). Cabe, ainda, ressaltar que a sensibilidade da baciloscopia é baixa e muitos pacientes falso-positivos são expostos a uma terapia medicamentosa potencialmente tóxica, desnecessariamente (Maior *et al.*, 2012; Durovni *et al.*, 2014).

1.6 Tratamento

O número de mortes por tuberculose é inaceitavelmente grande, visto que a maioria dos casos é evitável e que são disponibilizados cuidados de saúde para um diagnóstico e tratamento adequados. Além disso, estão disponíveis há décadas drogas de primeira linha, de duração relativamente curta e que podem curar cerca de 90% dos casos (WHO, 2015a).

Os princípios básicos para o sucesso no tratamento incluem a combinação medicamentosa adequada, as doses corretas e o tempo de tratamento suficiente. Dessa forma, evita-se a persistência da doença com consequente continuidade da cadeia de transmissão, a resistência aos fármacos, assegurando, assim, a cura do paciente (BRASIL, 2011; Huf & Kritski, 2012).

Os tratamentos medicamentosos eficazes contra a tuberculose foram desenvolvidos na década de 1940. A droga de primeira linha mais eficaz

contra a TB, a rifampicina, tornou-se disponível na década de 1960. O tratamento atualmente recomendado para casos novos de TB sensível é um regime de seis meses com quatro medicamentos de primeira linha: isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida. Regularmente, os países-membros relatam à OMS que o percentual de sucesso do tratamento de casos novos é de 85% ou mais (WHO, 2015a).

O Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) reviu em 2009 o esquema de tratamento da TB no Brasil. Em decorrência do aumento da resistência primária à isoniazida, o etambutol (E) foi introduzido ao esquema básico de tratamento. As drogas usadas, nos esquemas padronizados, são as seguintes: Isoniazida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z) e Etambutol (E). Durante a fase intensiva (2 meses) o regime é o RHZE e depois na fase de manutenção somente RH, por quatro meses, completando o regime básico com duração de seis meses. Para a TB meningocéfálica existem esquemas especiais com duração de nove meses; e para os casos em que houve falência no esquema básico o paciente é encaminhado para a assistência terciária de referência e o tratamento é baseado no resultado do teste de sensibilidade (TS) (CDC, 2005; BRASIL, 2011; Dalcolmo, 2012).

Outra mudança importante foi na apresentação farmacológica que passou a ser em comprimidos de doses fixas combinadas dos quatro medicamentos. As principais vantagens dessa mudança são: o conforto para o paciente pela redução do número de comprimidos a serem ingeridos, evitar que doses isoladas do esquema sejam ingeridas, além da otimização na gestão farmacêutica (BRASIL, 2011, Dalcolmo, 2012). Braga e Trajman (2015) em um estudo sobre a eficácia da dose fixa combinada mostraram que essa apresentação (4:1) tem um efeito protetor, reduzindo o percentual de abandono ao tratamento.

O tratamento das pessoas com HIV/AIDS é mais complexo devido à gravidade clínica da doença e à necessidade mais frequente de regimes sem rifampicina, por interação com o tratamento antirretroviral (TARV) (CDC 2005; Orofino *et al.*, 2012).

O tratamento para a tuberculose multi-resistente (MDR-TB), definida como a resistência à isoniazida e à rifampicina (as duas drogas mais potentes anti-TB) é mais longo, e exige medicamentos mais caros e potencialmente mais tóxicos. Para a maioria dos pacientes com MDR-TB, os regimes atuais recomendados pela OMS duram em média 20 meses. Além disso, o sucesso do tratamento é menor (WHO, 2015a).

A tuberculose multirresistente é uma preocupação crescente a nível mundial e ameaça diretamente os esforços de controle da doença em muitos países. Anualmente, apenas 6% dos casos novos de tuberculose multirresistente em todo o mundo são detectados e notificados. Além disso, erros de diagnóstico provocam milhares de mortes, prolongam a cadeia de transmissão e ampliam a resistência aos medicamentos (Boehme *et al.*, 2011).

O SITE-TB (Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose) foi desenvolvido pelo Ministério da Saúde e é usado para a notificação e o acompanhamento dos casos de TB que têm indicação de tratamentos especiais. Essa indicação pode ser devida à ocorrência de reações adversas, toxicidade ou certas comorbidades que impossibilitem o uso do esquema básico, ou por resistências. Esses casos devem ser atendidos e acompanhados por unidades de referência secundária e terciária (BRASIL, 2016).

A estratégia de Tratamento Diretamente Observado (DOTS/TDO - *directly observed treatment short-course*) foi proposta pela OMS em 1993 para auxiliar no combate à epidemia mundial de TB. É composta por cinco pilares: suprimento contínuo de todos os medicamentos básicos, sistema de notificação padronizado, capacidade instalada para a realização do diagnóstico bacteriológico e por último o tratamento supervisionado, especialmente nos dois primeiros meses (CDC, 2005; Scatena *et al.*, 2009).

O **tratamento supervisionado** faz parte da Estratégia DOTS para garantir maior adesão ao tratamento, reduzindo os casos de abandono e aumentando as probabilidades de cura. Consiste numa mudança na forma de administrar o medicamento, na qual um profissional de saúde treinado passa

a observar o paciente ingerir a medicação do início do tratamento até sua cura. No entanto, o TDO é mais do que observar essa tomada da medicação, é criar um vínculo entre o paciente e o profissional de saúde/serviço de saúde e investigar as causas que impedem a adesão. Também tem como objetivo reinserir o paciente à sociedade, promover sua qualificação profissional e melhorar a sua autoestima, garantindo dessa forma, o sucesso na adesão ao tratamento (CDC, 2005; BRASIL, 2011).

A figura 7 ilustra a adesão à estratégia TDO no Brasil de 2007 a 2014, onde podemos observar que esse percentual tem decaído a partir de 2012, o que deve ser um motivo de preocupação para o PNCT, visto que essa estratégia é reconhecida mundialmente como eficaz no combate à epidemia, já que previne o abandono ao tratamento. Porém, a falta de preenchimento desse campo na ficha de notificação de tuberculose pode interferir nos resultados produzidos, prejudicando a análise desse importante indicador (BRASIL, 2015d).

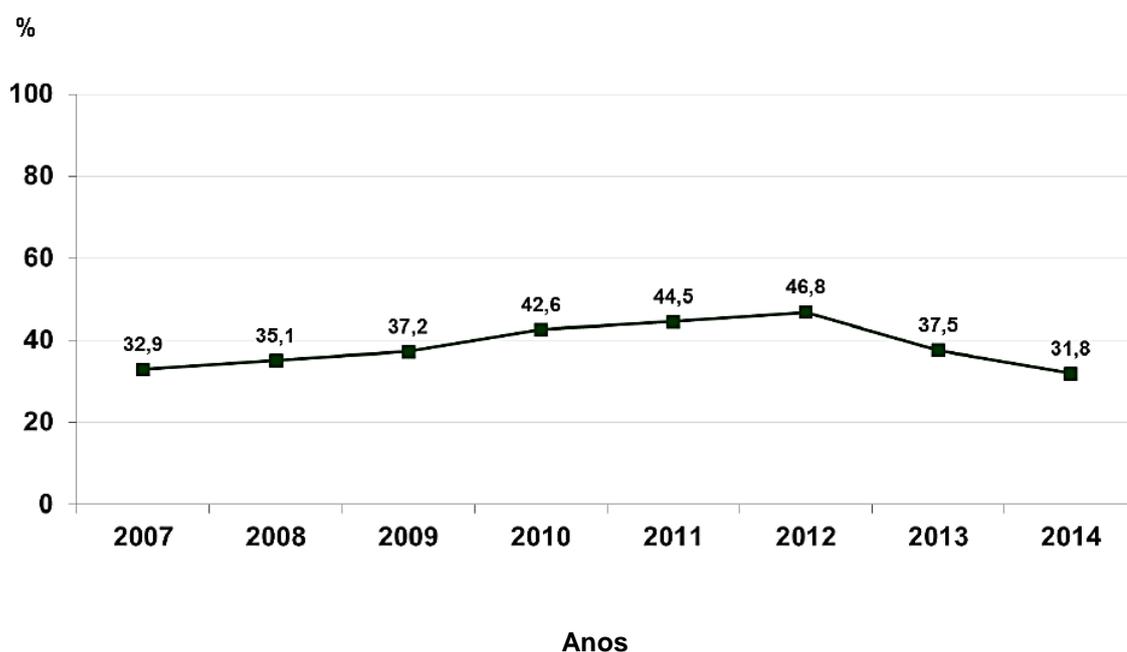


Figura 7. Percentual de casos novos de TB em TDO*, 2007 a 2014**.

Fonte: MS/ CGPNCT/ DEVEP, julho 2015d

* TDO: Tratamento diretamente observado

A **vacinação** com o BCG (bacilo Calmete Guerin) é indicada para crianças menores de cinco anos. A maioria dos países no mundo recomenda uma única dose de BCG ao nascer, conforme recomendação da OMS. A vacina é composta por bacilos atenuados sendo administrada pela via intradérmica, no braço direito. A evolução da cicatriz vacinal é acompanhada pelos serviços de saúde para avaliar o sucesso da imunização. A vacinação oferece proteção a indivíduos ainda não infectados pelo *M. tuberculosis*, em especial, contra as formas graves de TB, a meningoencefalite tuberculosa e a tuberculose miliar. Essa vacina não protege os indivíduos já infectados pelo *M. tuberculosis* e nem evita a infecção tuberculosa endógena ou exógena (Silva, 2004; Pereira *et al.*, 2007; BRASIL, 2011; Moutinho, 2011).

Em 2006, por meio do *Global Plan to Stop TB* para o controle da tuberculose, a OMS passou a recomendar a realização de pesquisas para tuberculose nas áreas de desenvolvimento e de avaliação de novos métodos diagnósticos, medicamentos, vacinas e estratégias de gestão. Ensaio clínicos estão testando novos medicamentos anti-TB, com regimes de combinação que incluem novos compostos. Existem também vários ensaios de vacinas contra a tuberculose na Fase I ou Fase II. Mas, por enquanto, permanece indefinida uma vacina que seja eficaz na prevenção da tuberculose em adultos (Huf & Kritski, 2012; WHO, 2015a).

1.7 Programas de Controle da Tuberculose

Com objetivo de intensificar as estratégias de controle da tuberculose a Organização Mundial da Saúde (OMS), por meio do Programa *Stop-TB* (2006-2015) lançou em 2006 o Plano Global de Controle da TB. Esse plano propõe o desenvolvimento e a avaliação de novos meios e estratégias de controle, diagnóstico e de tratamento que possibilitassem de fato a eliminação dessa doença. Essa iniciativa foi apoiada por um conjunto de instituições

internacionais, entre elas o Banco Mundial e o Centro de Controle de Doenças (CDC) de Atlanta-EUA (Barreira & Grangeiro, 2007; WHO, 2008).

Essa estratégia teve como objetivos principais: a redução drástica da carga mundial de tuberculose até 2015, que todas as pessoas com TB tenham um acesso universal e de qualidade aos cuidados de saúde, redução do sofrimento humano e da carga socioeconômica, ocasionados pela doença, proteção das populações vulneráveis com tuberculose, e coinfectadas com TB-HIV e os pacientes multidrogarresistentes; apoio ao desenvolvimento de novas ferramentas que permitam seu uso oportuno e eficaz e promoção dos direitos humanos das pessoas com tuberculose, assegurando sua prevenção, cuidado e controle. As metas da estratégia foram: começar a reduzir a incidência de TB até 2015, reduzir a prevalência e a mortalidade por tuberculose em 50%, comparados ao ano de 1990, e por fim, eliminar a tuberculose como problema de saúde pública mundial, até o ano de 2050. Tinha como foco principal a melhor utilização das atuais ferramentas disponíveis para o diagnóstico, tratamento e prevenção da TB (Barreira & Grangeiro, 2007; WHO, 2008).

Com o alcance das metas estabelecidas em consonância com os Objetivos do Milênio (ODM), como redução na incidência e prevalência da TB e redução da mortalidade por tuberculose nos países que representam a maior carga da doença, o ano de 2015 marca a transição entre a Estratégia *Stop TB* para a *Estratégia End TB*, pós-2015. Essa nova estratégia tem metas ambiciosas na redução da incidência e mortalidade por tuberculose. Um dos principais objetivos é fortalecer as ações de vigilância da tuberculose para que todos os casos de TB e as mortes não sejam subnotificados. No entanto, para que seja alcançada a meta de eliminação da TB até 2050 faz-se necessário o desenvolvimento de novos métodos diagnósticos, medicamentos e vacinas, além do fortalecimento das ações de vigilância da TB em todo o mundo (Barreira & Grangeiro, 2007; WHO, 2008).

O Relatório da OMS de 2015 apresenta a nova estratégia “*End TB*” de combate à tuberculose que pretende acabar com a epidemia mundial de TB até 2035. Tem como slogan “*Por um mundo livre de TB*” e como objetivos:

nenhuma morte, doença ou sofrimento causado pela tuberculose. Pretende reduzir em 95% as mortes por TB, reduzir em 90 % a incidência de TB e chegar a 0% de famílias afetadas pelos altos custos da doença, até 2035 (WHO, 2015a).

A estratégia *End TB* (WHO, 2015b) está assentada em três pilares estratégicos, apoiados por quatro princípios-chaves:

O **Pilar 1** tem como foco a integração entre a **prevenção e o cuidado**, centrados no paciente. Prioriza a detecção precoce de casos de tuberculose, o tratamento e a prevenção de novos casos para todos os pacientes com TB, inclusive as crianças. Tem como objetivo principal garantir acesso universal e igualitário aos serviços de saúde, bem como participação no cuidado. Os principais componentes prioritários que compõem o Pilar 1 são: (i) diagnóstico precoce da TB, acesso universal aos testes de sensibilidade a drogas e rastreio sistemático de contatos e grupos de alto risco para TB; (ii) tratamento de todas as pessoas com TB, incluindo as com resistência às drogas anti-TB e apoio aos doentes; (iii) atividades integradas TB-HIV e gestão das comorbidades; e (iv) prevenção e tratamento de pessoas com alto risco; e vacinação contra TB (WHO, 2015b).

O **Pilar 2** tem como foco políticas ousadas e sistemas de suporte. Requer intensa participação governamental, da comunidade e dos prestadores de saúde privados. Requer compromisso político com a destinação adequada de recursos públicos para o cuidado e a prevenção da TB, a proteção social e a redução da pobreza. Aborda os determinantes sociais da TB e também aborda a tuberculose entre grupos vulneráveis, como os muito pobres, as pessoas que vivem com o HIV, os migrantes, refugiados e a população privada de liberdade (WHO, 2015b).

Os objetivos prioritários do Pilar 2 são: (i) compromisso político com a destinação de recursos adequados à prevenção e ao cuidado da tuberculose; (ii) engajamento das comunidades, organizações sociais não governamentais e todos os prestadores de cuidados públicos e privados; (iii) políticas de saúde com cobertura universal, e marcos regulatórios para a notificação dos casos, registro de dados vitais, uso racional e com qualidade dos

medicamentos e controle de infecções e (iv) proteção social, redução da pobreza e ações também em outros determinantes da tuberculose (WHO, 2015b).

O **Pilar 3** é baseado na intensificação da **pesquisa** e da **inovação**. Os objetivos principais são o desenvolvimento de novas ferramentas, bem como sua adoção e implementação, de forma eficaz; e ainda impulsionar os investimentos em pesquisas, de forma que as novas ferramentas desenvolvidas possam ser rapidamente disponibilizadas e acessíveis na próxima década (WHO, 2015b).

Os componentes prioritários do Pilar 3 são: (i) a descoberta, o desenvolvimento e a adoção rápida de novas ferramentas, intervenções e estratégias; (ii) pesquisas para otimizar a implementação de novas ferramentas e o impacto dessa implantação; e promover inovações (WHO, 2015b).

Para que sejam alcançados os resultados esperados no combate à epidemia mundial de TB, como a diminuição do número de doentes e do número de óbitos, os países devem respeitar os princípios chaves da nova estratégia, bem como implementar as intervenções descritas em cada pilar. Para facilitar o monitoramento e a avaliação do progresso dessa nova estratégia, a OMS recomenda ainda que os países sigam os indicadores operacionais prioritários selecionados, para que os objetivos propostos sejam alcançados em no máximo até 2025 (WHO, 2015b).

Os indicadores e metas prioritárias, a nível mundial, para a monitorização da implementação da Estratégia *End TB* são:

(i) o número de pessoas que desenvolveram TB e que foram notificadas e tratadas, do total estimado de casos incidentes no mesmo ano deve ser superior a 90%;

(ii) o número de pacientes que tiveram sucesso no tratamento do total de pacientes notificados (percentual de cura) deve ser maior que 90%;

(iii) número de pessoas que vivem com HIV e crianças que são contatos de casos que foram iniciados no tratamento preventivo para a infecção por tuberculose latente, de todas elegíveis deve ser superior a 90%;

(iv) o número de pacientes e famílias que enfrentaram os custos catastróficos de TB deve ser 0%;

(v) o número de pacientes que foram diagnosticados usando os testes rápidos segundo as orientações da OMS, de todos os pacientes com TB deve ser maior que 90%.

(vi) o número de pacientes que foram tratados com novas drogas para tuberculose, de todos os elegíveis para tratamento com tais drogas deve ser maior que 90% (WHO, 2015b).

Para acabar com o sofrimento de diversas famílias acometidas pela tuberculose, em todo o mundo, é preciso que os países com alta carga da doença, priorizem o controle e o tratamento, porém sem deixar de lado a prevenção. Além disso, é preciso que esses países sigam as metas propostas pela OMS, de forma que a visão da nova estratégia *Por um mundo sem TB* possa ser alcançada, e milhares de vidas possam ser preservadas nas próximas décadas (WHO, 2015b).

Nesse contexto, o PNCT atua buscando criar estratégias inovadoras com o objetivo de ampliar e fortalecer a estratégia TDO, em consonância com outras áreas governamentais, ampliar o controle da tuberculose e de outras comorbidades, como a AIDS, em integração com outros programas e departamentos dentro do Ministério da Saúde. Privilegia a descentralização das medidas de controle para a atenção básica, com o objetivo de universalizar o acesso ao diagnóstico e tratamento, em especial, às populações mais vulneráveis ou com maior risco de contrair a doença, como a população em situação de rua, população privada de liberdade e os indígenas. Procura ainda a articulação com a sociedade civil, as organizações não governamentais, com o objetivo de promover o controle social e a sustentabilidade das ações de controle da TB (BRASIL, 2011).

1.8 Vigilância da Tuberculose

O objetivo da vigilância da tuberculose é identificar as possíveis fontes de infecção na população, reduzir a morbimortalidade por tuberculose, conhecer a magnitude da doença, sua distribuição e tendência e os fatores associados, permitindo a adoção de medidas que visem à interrupção da sua cadeia de transmissão entre os indivíduos susceptíveis. Para isso, devem ser realizadas a notificação/investigação epidemiológica dos contatos de todo caso novo de tuberculose, especialmente, dos que convivem com doentes bacilíferos, devido ao maior risco de infecção e adoecimento que esse grupo apresenta. No entanto, os casos diagnosticados e notificados pelos serviços de saúde podem representar apenas a ponta do *iceberg*, visto que uma grande parte dos casos de TB existentes podem não ter sido identificados e notificados (Silva, 2004; Braga, 2007; Pinheiro *et al.*, 2012; BRASIL, 2014e).

É considerado como **caso suspeito** de TB pulmonar todo aquele indivíduo que apresente sintomatologia sugestiva como: tosse com expectoração há três semanas ou mais (sintomático respiratório) e/ou com outros sinais e sintomas como: febre vespertina, sudorese noturna, inapetência, perda de peso repentina ou com imagem radiológica sugestiva de TB. Para as populações especiais os pontos de corte para o tempo de tosse são diferentes. Os pacientes que vivem com HIV, os indígenas e a população em situação de rua, independe o tempo de sintomas e na população privada de liberdade é considerado suspeito o paciente que apresente tosse há duas semanas ou mais (BRASIL, 2014e).

São considerados **casos confirmados** de TB tanto aqueles diagnosticados pelo critério clínico-laboratorial, quanto aqueles diagnosticados pelo critério clínico-epidemiológico. O diagnóstico pelo **critério laboratorial** o paciente apresenta evidências clínicas e achados laboratoriais compatíveis com a TB, independente da forma clínica, como: baciloscopia positiva, cultura positiva ou teste rápido molecular positivo. No **critério clínico-epidemiológico** o raciocínio diagnóstico deve desenvolver-se

a partir do exame clínico, dos dados epidemiológicos e da interpretação dos resultados dos exames solicitados. Abrange todo caso que não preenche o critério de confirmação laboratorial, mas que recebeu o diagnóstico de tuberculose ativa (Silva, 2004; BRASIL, 2014e).

Um caso suspeito de TB é considerado **descartado** quando, apesar de sintomatologia compatível, apresentar exames laboratoriais negativos, principalmente quando outra patologia é confirmada durante a realização do diagnóstico diferencial.

São notificados apenas os casos confirmados de tuberculose, seja pelo critério clínico-epidemiológico ou laboratorial. Diante de um caso confirmado, a unidade de saúde (pública ou privada) que o identificou tem a responsabilidade de notificá-lo. Também são fontes de notificação os hospitais, os laboratórios e outros serviços de assistência médica. O profissional de saúde que identificou o caso coleta os dados para o preenchimento da ficha de notificação/investigação diretamente com o paciente ou por meio dos dados do seu prontuário. Posteriormente essa ficha será encaminhada à Secretaria de Saúde local para ser inserida no Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN) (BRASIL, 2014e).

O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) foi desenvolvido na década de 90. Sua principal finalidade é a coleta e o processamento de dados referentes às doenças e agravos de notificação compulsória em todo o território nacional. É a principal fonte de dados para a vigilância e sua alimentação regular é obrigatória a todos municípios, estados e Distrito Federal. Esse sistema possibilita a análise do perfil de morbidade das doenças de interesse para a Saúde Pública, subsidiando os gestores das três esferas de governo nas tomadas de decisões. Desde 1976 a TB é considerada uma doença de notificação compulsória em todo o país (Laguardia *et al.*, 2004; Pinheiro *et al.*, 2012; Bartholomay, 2014; BRASIL, 2014d).

O SINAN constitui a base para o cálculo de indicadores epidemiológicos e operacionais do país. Outros sistemas, como o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), Sistema de Informações Hospitalares

(SIH), Sistema de Informação Laboratorial (SILTB), Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) e Sistema de Informação de tratamento especial em TB (SITE-TB) registram dados sobre diversas fases de ocorrência da doença e são também imprescindíveis para a vigilância da TB (Pinheiro *et al.*, 2012).

Devem ser notificados todos os casos de tuberculose, independente do tipo de entrada. A unidade notificante deve preencher corretamente a ficha individual de notificação/investigação (Anexo I) em sua completude, evitando deixar campos em “branco” ou preenchidos como ignorados. São coletados dados gerais como: unidade notificante, município de notificação, data da notificação e data do diagnóstico; dados pessoais do paciente como nome, nome da mãe, idade, sexo, escolaridade, raça/cor ou se está gestante. São coletados ainda dados da residência como município de residência, estado, bairro, logradouro, telefone e se é zona rural ou urbana. Além dos dados sócio-demográficos são coletados dados complementares como o tipo de entrada, se a população é especial como a população privada de liberdade, em situação de rua, imigrante ou profissional de saúde; se o paciente é beneficiário de programa de transferência de renda, o tipo de forma clínica da tuberculose, se há agravos associados e os resultados dos exames de baciloscopia, cultura, HIV, teste molecular rápido, Radiografia de tórax, histopatologia e teste de sensibilidade; e ainda se paciente está em uso de terapia antirretroviral, a data do início do tratamento atual, o número de contatos identificados e por fim o município e a unidade de saúde notificante, o nome do profissional notificante, sua função e assinatura (BRASIL, 2014e).

Em relação ao tipo de entrada os casos podem ser classificados como caso novo, recidiva, reingresso após abandono, não sabe, transferência ou pós-óbito. É classificado como **caso novo** aquele paciente que nunca se submeteu à medicação antituberculosa ou que fez uso por menos de 30 dias. Já o caso de **recidiva** é aquele em que o paciente teve tuberculose ativa e teve alta por cura comprovada ou que completou o esquema terapêutico. O caso de **reingresso após abandono** é aquele caso em que o paciente teve tuberculose ativa, tratou-se por mais de 30 dias, porém ficou 30 dias consecutivos ou mais sem tomar a medicação. Quando não se tem dados da

história pregressa do paciente, após esgotadas todas as tentativas de investigação, o caso é classificado como **não sabe**. É classificado como **transferência** aquele caso que comparece à unidade de saúde para dar continuidade a um tratamento iniciado em outra unidade de saúde, desde que não tenha interrompido a medicação por mais de 30 dias. A unidade que recebe o paciente transferido deve notificá-lo classificando-o como transferência. É registrado como **pós-óbito** aquele caso não registrado no SINAN e que foi descoberto após a morte do paciente por outros meios, como a investigação do óbito, busca ativa em prontuários ou por outros sistemas como o Sistema de Mortalidade (SIM) (BRASIL, 2014e).

Os algoritmos mostrados a seguir foram elaborados para serem seguidos para o diagnóstico da tuberculose por meio do TRM-TB. Sendo eles: casos novos na população geral (Figura 8); caso novo em populações mais vulneráveis (Figura 9) e casos de retratamento (Figura 10). Nos casos de retratamento, o uso do TRM-TB se dá exclusivamente para pesquisa de resistência à rifampicina (BRASIL, 2015e).

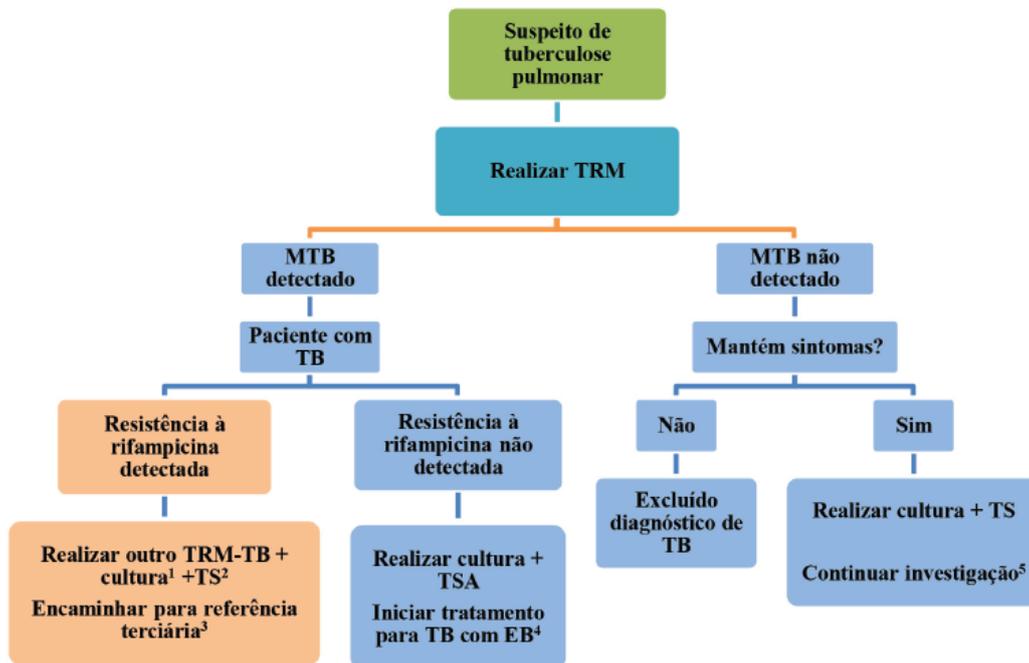


Figura 8. Investigação de tuberculose em casos novos (nunca antes tratados) com TRM-TB.

Fonte: BRASIL, 2015e

1. **Resistência à rifampicina detectada:** nos casos com resistência à rifampicina realizar **cultura de escarro** preferencialmente pelo método automatizado.
2. **TSA:** teste de sensibilidade antimicrobiana.
3. **Referência terciária:** ambulatório especializado em tratamento de tuberculose drogarresistente. O paciente deve chegar à **referência terciária imediatamente**. Nesse serviço a avaliação médica e a conduta adequada deverão ser tomadas em até sete dias. O resultado da cultura com TSA deverá ser encaminhado à referência terciária.
4. Reavaliar o tratamento após resultado da cultura com TSA.
5. Investigar micobacteriose não tuberculosa (MNT).

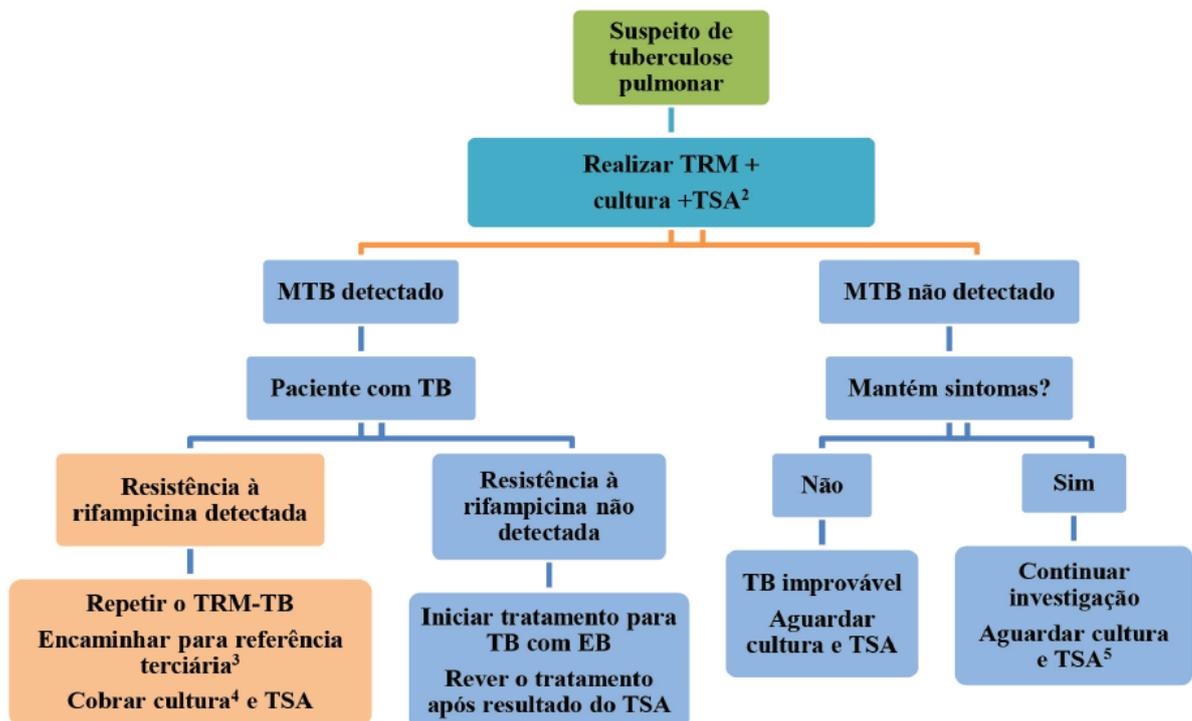


Figura 9. Investigação de tuberculose em casos novos (nunca antes tratados) em populações mais vulneráveis¹, com TRM-TB.

Fonte: BRASIL, 2015e

1. **Populações consideradas mais vulneráveis:** profissional de saúde, pessoa que vive com HIV/AIDS, população privada de liberdade, população em situação de rua, povos indígenas, contatos de tuberculose drogarresistente.
2. **TSA:** teste de sensibilidade antimicrobiana
3. **Referência terciária:** ambulatório especializado em tratamento de tuberculose drogarresistente. O paciente deve chegar à referência terciária imediatamente. Nesse serviço a avaliação médica e a conduta adequada deverão ser tomadas em até sete dias. O resultado da cultura com TSA deverá ser encaminhado à referência terciária.
4. **Resistência à rifampicina detectada:** nos casos com resistência à rifampicina realizar cultura preferencialmente pelo método automatizado.
5. Investigar micobacteriose não tuberculosa (MNT).

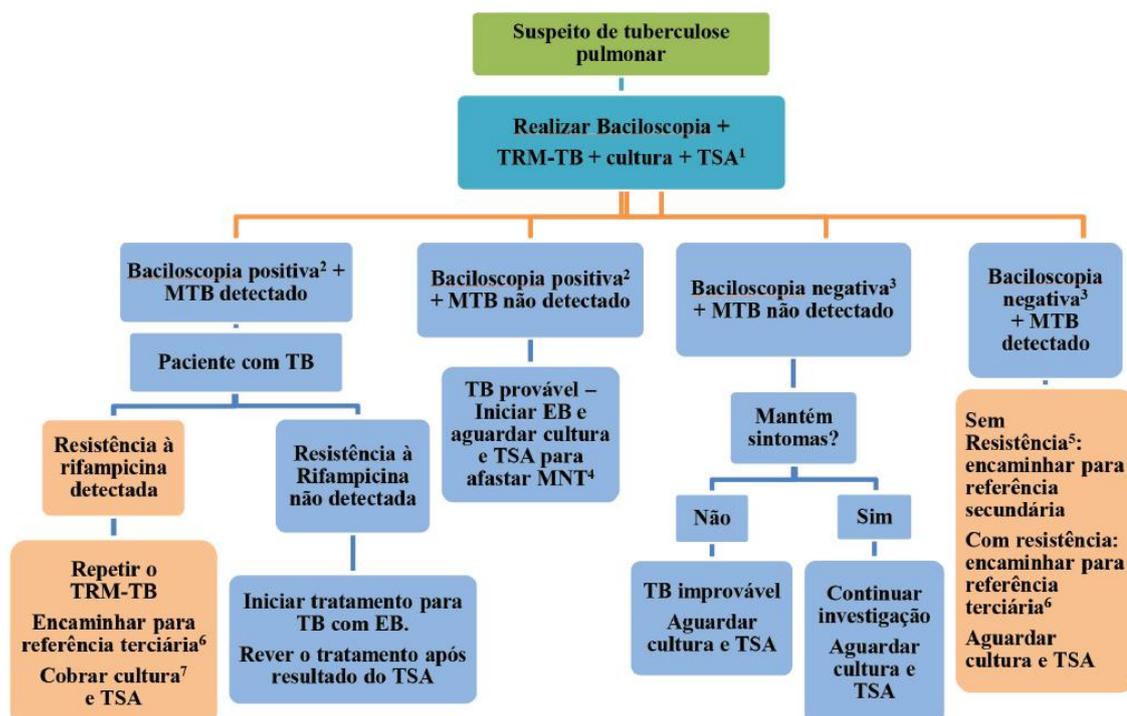


Figura 10. Investigação de tuberculose em casos de retratamentos (recidiva ou retorno após abandono) com TRM-TB.

Fonte: BRASIL, 2015e

1. **TSA:** teste de sensibilidade antimicrobiana.
2. **Baciloscopia positiva:** pelo menos uma positiva das duas baciloscopias.
3. **Baciloscopia negativa:** duas baciloscopias negativas.
4. **MNT:** micobacteriose não tuberculosa
5. **Referência secundária:** ambulatório com especialista em tuberculose para casos especiais. O paciente deve chegar à **referência imediatamente**. Nesse serviço a avaliação médica e a conduta adequada deverão ser tomadas em até sete dias. O resultado da cultura com TSA deverá ser encaminhado ao serviço de referência.
6. **Referência terciária:** ambulatório especializado em tratamento de tuberculose drogarresistente. O paciente deve chegar à **referência terciária imediatamente**. Nesse serviço a avaliação médica e a conduta adequada deverão ser tomadas em até sete dias. O resultado da cultura com TSA deverá ser encaminhado ao serviço de referência.
7. **Resistência à rifampicina detectada** – nos casos com resistência à rifampicina realizar **cultura** preferencialmente pelo método automatizado.

Com o objetivo de encerrar oportunamente os casos de TB o PNCT recomenda que os casos que realizaram esquema básico (6 meses) sejam encerrados em até 9 meses e os casos de TB meningoencefálica (tratamento com duração de 9 meses) sejam encerrados em até 12 meses. Em relação à situação de encerramento que deve ser preenchida na ficha de acompanhamento da TB (Anexo II) são encerrados como **cura** os pacientes que apresentarem duas baciloscopias negativas, sendo uma durante o acompanhamento e outra ao final do tratamento. Também será considerada alta por cura aqueles pacientes que completaram o tratamento sem evidência de falência, mas que por algum motivo não fizeram exames de baciloscopia ou cultura e a alta foi feita baseada em critérios clínicos e radiológicos. O paciente que fez uso da medicação por 30 dias ou mais, porém interrompeu o tratamento por mais de 30 dias consecutivos será encerrado como **abandono**. É considerado como **abandono primário** o paciente que fez uso da medicação por menos de 30 dias e interrompeu por mais de 30 dias consecutivos ou quando o paciente diagnosticado não iniciar o tratamento. Será encerrado como **óbito por tuberculose** quando o óbito teve como causa a tuberculose. A causa do óbito deve estar de acordo com as informações contidas no SIM. Será considerado como **óbito por outras causas** quando a causa básica da morte do paciente não for a TB, mesmo que a TB conste como causa associada no SIM. Quando o paciente for transferido para outro serviço de saúde o caso será encerrado como **transferência** que deve ser processada por meio de documento contendo informações sobre o paciente, seu diagnóstico e tratamento até aquele momento. É de responsabilidade da unidade de saúde de origem confirmar se o paciente compareceu à unidade de saúde para qual foi transferido. O caso será encerrado como **mudança de diagnóstico** quando ocorrer a alteração no diagnóstico e após a investigação houver constatação de que não se tratava de um caso de tuberculose. Quando houver necessidade de adotar um regime terapêutico diferente do esquema básico devido a uma intolerância do paciente ou por toxicidade medicamentosa o caso será encerrado como **mudança de esquema**. Quando houver confirmação por meio do teste de

sensibilidade antimicrobiana que o paciente apresenta resistência a qualquer droga do esquema anti-tuberculose o caso será encerrado como **tuberculose drogarresistente** (TBDR) e o paciente será encaminhado para a assistência especializada. A **falência** ao tratamento será detectada quando ao final do tratamento a baciloscopia de escarro continuar positiva ou quando os pacientes que no início do tratamento apresentavam baciloscopia fortemente positiva e mantiveram essa apresentação até o final do quarto mês de tratamento ou quando ocorrer um resultado de baciloscopia inicial positivo seguida de um resultado negativo, mas que os novos resultados apresentarem positivos por dois meses consecutivos, a partir do 4º mês de tratamento (BRASIL, 2014e).

Apesar da notificação de doenças de interesse para a saúde pública ter caráter obrigatório, segundo a Portaria Nº 1.271, de 6 de junho de 2014, do Ministério da Saúde, ainda assim, a subnotificação continua sendo um dos grandes entraves para a vigilância epidemiológica da TB, visto que dificulta o conhecimento da real situação da tuberculose, prejudicando dessa forma a adoção de medidas de prevenção e controle com vistas à eliminação (Bartholomay *et al.* , 2014; BRASIL, 2014d).

Compete à equipe de vigilância criar estratégias para aumentar a sensibilidade do sistema de vigilância da TB como o monitoramento de outros sistemas de saúde como o SIM, o SITE-TB, o Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS), o Sistema de Informações da Atenção Básica (SIAB), o GAL, entre outros. Além disso, a vigilância deve estimular e orientar que as equipes de saúde realizem a busca ativa dos sintomáticos respiratórios para identificar as pessoas com tosse por tempo igual ou superior a três semanas, visando identificar precocemente os casos, iniciar o tratamento oportunamente e dessa forma romper a cadeia de transmissão da doença. A busca do sintomático respiratório é uma estratégia recomendada internacionalmente e deve ser realizada permanentemente por todos os serviços de saúde (níveis primário, secundário e terciário). A busca ativa dos pacientes faltosos também é uma estratégia que contribui para evitar o abandono ao tratamento (BRASIL, 2014e).

2. TESTE MOLECULAR GENEXPERT MTB/RIF

2.1 Descrição do teste

Ao longo dos últimos 10 anos, novas ferramentas diagnósticas foram desenvolvidas para auxiliar no combate à tuberculose. Todas elas apresentam maior precisão diagnóstica que a baciloscopia tradicional e prometem detectar os casos mais desafiadores, como a tuberculose multirresistente e a tuberculose em portadores do HIV. Entre essas ferramentas, surgiu o GeneXpert MTB/RIF, com sensibilidade superior a 70% nos casos onde a baciloscopia foi negativa e a cultura positiva, além de ser um teste que pode ser usado nos serviços de saúde mais básicos e sem necessidade de pessoal treinado. A partir dos dados de estudos de validação realizados em vários países a implementação de novas ferramentas diagnósticas nos países em desenvolvimento trouxe a esperança de reduzir a carga de tuberculose e proporcionar a detecção eficaz também em termos de redução de custos para os tomadores de decisões (HSIEN-HO *et al.*, 2011).

O desenvolvimento do ensaio MTB/RIF Xpert ® para a plataforma GeneXpert é considerado um importante avanço na luta contra a tuberculose. O GeneXpert MTB/RIF é um teste simples e robusto que detecta tanto a presença do *M. tuberculosis*, como também a mutação que confere resistência à rifampicina. Consiste na purificação, concentração, amplificação de ácidos nucleicos e identificação de sequências do *rpoβ* (gene mutante). Pode fornecer resultados em um laboratório local, em um mesmo equipamento em menos de duas horas, sem necessitar de recursos humanos especializados em biologia molecular (Dorman *et al.* 2012; Sekadde *et al.* 2013; Durovni *et al.*, 2014).

O Xpert MTB/RIF é um sistema fechado e automatizado, de amplificação de ácidos nucleicos. As reações ocorrem em um único cartucho

que após a adição da amostra de expectoração, permanece fechado, eliminando dessa forma, o risco de contaminação cruzada. Por ser um teste fechado não produz aerossóis de bactérias viáveis e por isso é considerado um teste muito seguro. Para detecção da resistência à rifampicina o alvo é um dos 81 pares de bases da região do gene *rpoβ*, local onde ocorrem a maioria das mutações associadas à resistência à rifampicina (Bowles *et al.*, 2011; Dorman *et al.* 2012; Sekadde *et al.*, 2013; Ardizzoni *et al.*, 2015).

A figura 11 ilustra o procedimento para realização do teste. Dois volumes de reagente de tratamento de amostra são adicionados a cada volume de expectoração. A mistura é agitada e incubada à temperatura ambiente, durante 15 minutos, e depois agitada novamente. Em seguida, uma amostra de 2 a 3 ml é transferida para o cartucho de teste, que é então carregado no instrumento. Todos os passos subsequentes ocorrem automaticamente (Boehme & Nabeta, 2010).

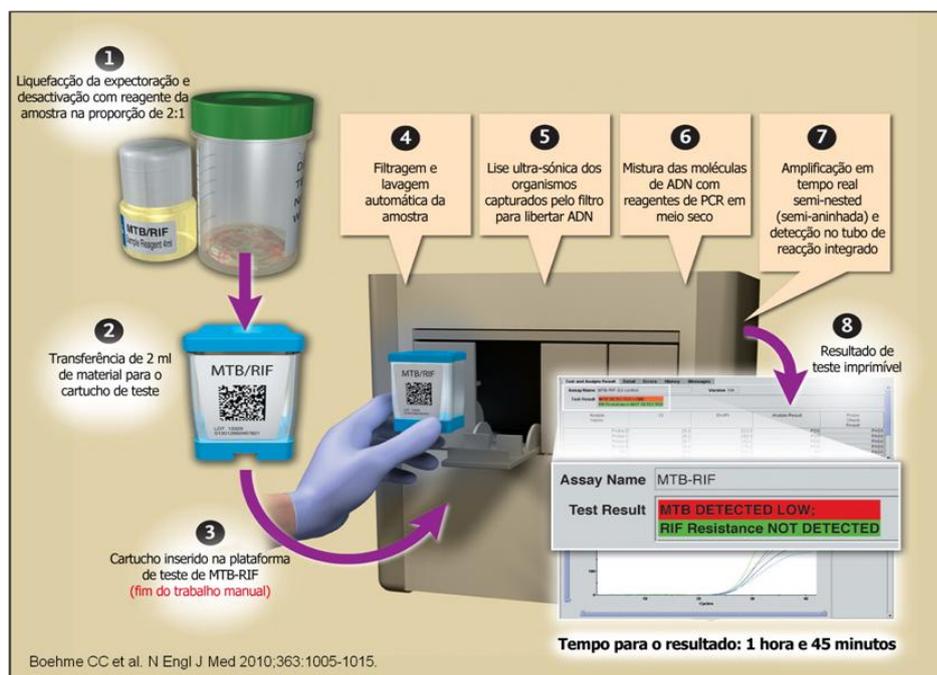


Figura 11. Procedimentos para a realização do teste rápido.

Fonte: Boehme & Nabeta 2010 adaptado.

2.2 Importância do GeneXpert no Controle da Tuberculose

Segundo o diretor do Programa de Controle da Tuberculose da OMS, Dr. Mario Raviglione:

Este novo teste representa um marco importante para o diagnóstico da TB global e o cuidado. Ele também representa uma nova esperança para os milhões de pessoas que estão em maior risco de tuberculose e TB resistente aos medicamentos. Nós temos a evidência científica, definimos a política, e agora nosso objetivo é apoiar a implementação nos países (WHO, 2010).

É de grande importância a detecção precoce para reduzir os coeficientes de mortalidade e para interromper a transmissão do bacilo. No entanto, a demanda de infraestrutura para implementação de métodos mais sensíveis limitam o acesso aos resultados. Assim, um dos entraves para o controle mundial da tuberculose são os métodos lentos de diagnóstico, menos sensíveis na detecção das formas resistentes às drogas e, particularmente em pacientes coinfetados com TB-HIV (Boehme *et al.*, 2010; WHO, 2014a).

Quanto mais oportuno for o diagnóstico de tuberculose, menor será o tempo de contato entre os pacientes bacilíferos com outras pessoas susceptíveis, interrompendo dessa forma, a cadeia de transmissão da doença. Considerando os aumentos alarmantes na incidência de Tuberculose multidroga-resistentes (MDR-TB), a emergência mundial da tuberculose extensivamente resistente (TBXDR), a transmissão e a rápida mortalidade em pacientes com MDR-TB ou XDR-TB que estão co-infetados com HIV, há uma necessidade urgente da implantação de métodos diagnósticos rápidos e eficazes (WHO, 2014a).

Em dezembro de 2010, a OMS endossou o uso do Xpert MTB/RIF em países de alta carga de TB, considerando-o uma tecnologia capaz de revolucionar o diagnóstico e o tratamento da doença (WHO, 2010; Ardizzoni *et al.*, 2015).

Além disso, para garantir que os países de baixa e média renda, responsáveis pela maior carga da doença tenham acesso à nova ferramenta

diagnóstica, a *Foundation for Innovative New Diagnostics* (FIND) negociou com a *Cepheid* (fabricantes do teste) uma redução de 75% do preço de mercado atual. Esses preços mais acessíveis serão concedidos a 116 países onde a tuberculose é endêmica, visto que há uma demanda significativa (WHO, 2010).

2.3 Sensibilidade e Especificidade do GeneXpert (GX)

Estudos de validação realizados em cinco países mostraram que o teste GeneXpert™ MTB/RIF, avaliado em três amostras por paciente, apresentou para o diagnóstico de TB pulmonar sensibilidade de 90%. Em amostras negativas à baciloscopia e especificidade foi de 97,9% comparado à cultura. Nos pacientes suspeitos de TB resistente, o teste GeneXpert™ MTB/RIF apresentou sensibilidade de 96,1% e especificidade de 98,6% (WHO, 2014a).

Chang *et al.* (2012) realizaram uma metanálise para estudar a acurácia global do GX na detecção do Mtb e na resistência à rifampicina. Concluíram que o GX é um teste rápido e eficaz no diagnóstico da TB, bem como na resistência à rifampicina. Entre os pacientes que apresentaram o resultado de cultura positivo um único teste de GX também foi positivo em 90,4% desses resultados. No subgrupo dos pacientes com baciloscopia positiva o GX foi positivo em 98,7% desses. Já no subgrupo onde as baciloscopias deram negativas, o GX foi positivo em 75% delas. O diagnóstico da TB pulmonar teve sensibilidade de 94,1% e especificidade de 97%.

Boehme *et al.* (2011) realizaram um estudo de implementação multicêntrico, entre agosto de 2009 a junho de 2010 no qual se avaliou a viabilidade, a precisão do diagnóstico e a eficácia do uso descentralizado do teste GeneXpert no diagnóstico da tuberculose e na resistência multidrogas. Nesse estudo foram incluídos 6648 pacientes com suspeita de tuberculose em países como Peru, Azerbaijão, África do Sul, Uganda, Índia e Filipinas.

De acordo com este estudo, a sensibilidade do teste variou entre 83,4% (Uganda) e 100% (Peru), nas amostras em que o teste de cultura foi positivo. Quando comparado à baciloscopia e cultura positivas, a sensibilidade foi de 98,3%. Nas amostras em que a baciloscopia foi negativa, porém com a cultura positiva, a sensibilidade foi de 76,9%. Nos 153 casos em que a tuberculose foi diagnosticada clinicamente com cultura negativa, o GeneXpert foi positivo em 24 casos (16%). Destes 24 casos, 20 casos (83%) apresentaram melhora dos sintomas após o tratamento contra tuberculose, com acompanhamento clínico e radiográfico.

Sabe-se que entre os pacientes HIV positivos o diagnóstico de TB pode ser um desafio. Nestes pacientes os resultados de Boehme *et al.* (2011) mostraram que quando a cultura era positiva, a sensibilidade da baciloscopia foi de 44,6% e do GeneXpert de 82,4%, sendo que quando a baciloscopia foi positiva a sensibilidade do GX foi de 97,4% e nos casos em que a baciloscopia foi negativa a sensibilidade do GX foi de 71,8%. Já nos casos em que o paciente era HIV negativo, a sensibilidade da baciloscopia foi de 68,6% e a do GX foi de 90,7%, sendo que quando a baciloscopia era positiva a sensibilidade do GX também foi de 99% e quando a baciloscopia foi negativa a sensibilidade do GX foi de 77,5%. Nos casos em que o estado de portador de HIV era desconhecido, a baciloscopia apresentou sensibilidade de 72,3% enquanto o GX foi de 92,3%, sendo que nos casos de baciloscopia positiva foi de 98,4% e nos casos onde a baciloscopia foi negativa a sensibilidade do GX foi de 79,3%.

Ainda conforme os resultados de Boehme *et al.* (2011), a especificidade variou entre 97,7 na Índia a 100% na Uganda, ficando em média em 99%. E, em relação à resistência a rifampicina o teste rápido apresentou sensibilidade de 94,4% e especificidade de 98,3 % (Boehme,*et al.*, 2011).

O tempo médio de detecção da tuberculose¹ foi de 0 (0-1) dia para o GeneXpert, de 1 (0-1) dia para a baciloscopia, de 30 (23-43) dias para a

¹ A medida de dispersão usada foi o intervalo inter-quartis.

cultura sólida e de 16 (13-21) dias para a cultura líquida. O tempo médio para a detecção de resistência à rifampicina foi de 1 dia para o GX, 20 dias para a sonda e 106 dias para o teste fenotípico (Boehme, *et al.*, 2011).

Além de todos esses achados, o estudo demonstrou que realmente não são necessários recursos humanos treinados em biologia molecular, visto que com três dias de treinamento, profissionais sem experiência em biologia molecular ou informática passaram no teste de proficiência para manejo do GeneXpert. Além disso, também foram usados com sucesso treinamentos on-line da equipe que manipularia o teste nos locais em que o estudo foi realizado (Boehme, *et al.*, 2011).

Bowles *et al.* (2011) avaliaram o uso do GeneXpert em 89 amostras clínicas de pacientes com suspeita de tuberculose de um serviço de referência na Holanda. Dessas amostras, 86 eram de escarro, uma amostra de líquido pleural, uma amostra de fluido gástrico e uma amostra de lavado brônquico. Nos pacientes em que a baciloscopia e a cultura foram positivas, a sensibilidade do GeneXpert foi de 100%, nos casos onde a baciloscopia foi negativa, o GeneXpert apresentou sensibilidade de 83,3% e especificidade de 95,8%. Já a sensibilidade da baciloscopia nas amostras de cultura positiva foi 62,5%. Nas amostras com cultura positiva, independente do resultado da baciloscopia, a sensibilidade do GeneXpert foi de 93,8% e a especificidade de 92%. Concluíram, nesse estudo, que o teste é tecnicamente simples e seguro de se executar e que não é preciso laboratórios com instalações especiais, nem normas rígidas de biossegurança, visto que não produz aerossóis de bactérias viáveis, desta forma, não causando grandes impactos nas estruturas laboratoriais já existentes.

Desta maneira, o teste MTB/RIF pode efetivamente ser usado em locais com escassez de recursos financeiros, ou de profissionais especializados. Trata-se de um teste promissor como estratégia para simplificar o acesso dos pacientes ao diagnóstico precoce e preciso, diminuindo dessa forma a morbidade associada ao diagnóstico atrasado e ao abandono ao tratamento. Isto porque apresenta todas as características de um teste diagnóstico para ser usado na ponta dos serviços de saúde, é

rápido, simples e seguro e não necessita de nenhum treinamento aprofundado para seu manuseio (Boehme *et al.*, 2011; Bowles *et al.*, 2011).

2.4 Projeto piloto para avaliação da implantação do GeneXpert

O GeneXpert foi registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em outubro de 2009 (BRASIL, DOU, 2009).

Para subsidiar a incorporação do GeneXpert no contexto do SUS foi realizado um projeto piloto em dois municípios brasileiros com maior prevalência de TB, Rio de Janeiro e Manaus. O desenho do estudo foi uma comparação baseada em grupos com implementação gradativa ou escalonada do GeneXpert. A proposta era avaliar a aplicação potencial do teste na rotina dos serviços públicos de saúde e para isso utilizou-se uma abordagem de ensaio clínico pragmático. O objetivo geral do estudo foi monitorar, documentar e avaliar a implementação piloto de uma nova ferramenta diagnóstica da TB no Brasil, com o objetivo de orientar a implementação da tecnologia no país. O estudo tinha ainda como objetivos secundários: estimar o impacto da introdução do teste GeneXpert MTB-RIF como substituto da baciloscopia na detecção de casos de TB pulmonar, medido pelo aumento no percentual de notificação de formas bacteriologicamente confirmadas de TB e ainda estimar o impacto da introdução do teste GeneXpert MTB-RIF na detecção de casos de TB – MDR (Durovni *et al.*, 2014).

Durovni *et al.* (2014) conduziram o projeto piloto de implantação do GeneXpert no Brasil por meio de um ensaio pragmático em que foi avaliado o efeito da substituição do GeneXpert pela baciloscopia, em relação ao número de notificações de tuberculose e ao início do tratamento para TB, para isso mantendo, na medida do possível, as condições rotineiras de abordagem ao paciente suspeito de TB. Constataram que, usualmente, os casos de TB são em sua maioria confirmados bacteriologicamente pela baciloscopia e que ao

implantar o teste GeneXpert uma única amostra do teste levou a um aumento de 59% dos casos de TB confirmadas bacteriologicamente, além do que diminuiu o tempo de início de tratamento de 11 para 8 dias.

Esse estudo mostrou que mesmo em um cenário de baixa prevalência de resistência aos medicamentos anti-TB, o Valor Preditivo Positivo (VPP) para a resistência à rifampicina foi elevado, visto que mais de um terço dos pacientes com resistência à rifampicina não tinham resultados confirmatórios, e possivelmente, esses pacientes não testados só seriam detectados após falha no tratamento de primeira linha. Além disso, foi constatado que a alta sensibilidade do GeneXpert transmite segurança aos profissionais de saúde na decisão de não tratar um paciente com resultado negativo ao teste, diferente do que acontece com a baciloscopia (Durovni *et al.*, 2014).

Os mesmos autores relataram ainda que o aumento do número de casos de TB confirmada foi consistente em afastar as possíveis variáveis de confusão e o potencial viés de seleção, visto que os sistemas de laboratório e de notificação não eram vinculados, o que pôde ser sustentado durante todo o período de estudo. Apesar disso, não foi observado aumento no número global de notificações, possivelmente devido ao fato de que anteriormente muitos casos eram notificados sem confirmação bacteriológica e tratados empiricamente (Durovni *et al.*, 2014).

Uma possível fonte de viés foi o fato de que no grupo que estava sendo avaliado pelo GeneXpert havia uma alta proporção de amostras com volume de escarro insuficiente, o que inviabilizou a realização do teste rápido. E por esse motivo, essas amostras passaram a ser avaliadas pela baciloscopia (Durovni, *et al.*, 2014).

Durovni *et al.*, 2014 concluíram que a substituição da baciloscopia pelo GeneXpert contribuiu para aumentar o número de casos de tuberculose confirmada bacteriologicamente e para diminuir o tempo de início do tratamento. No entanto, constatou que apesar do aumento de 59% nos casos de TB confirmada bacteriologicamente com a nova tecnologia não houve aumento significativo no número de notificações durante o estudo, devido a

uma grande proporção de casos de TB apenas com diagnóstico clínico-epidemiológico.

O estudo deixa evidente que a implantação do GX reduziu o tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento, diminuindo dessa forma o período de transmissibilidade. Quando o paciente é diagnosticado oportunamente, evita-se que ele continue a transmissão do bacilo, interrompendo desse modo, a cadeia de transmissão. Mostrou ainda que apesar da redução significativa no tempo do diagnóstico com o teste rápido ainda houve atrasos no início do tratamento devido ainda a outras fragilidades do sistema de saúde (Durovni, *et al.*, 2014).

Para que a população se beneficie plenamente dessa nova tecnologia, algumas questões operacionais como transporte das amostras e de rotinas clínicas, como o agendamento do paciente para buscar os resultados, precisam ser ajustadas ao longo da introdução do novo teste para que não impactem no tempo do início do tratamento. Concluíram também que esse aumento nos casos confirmados teria um efeito positivo na adesão do paciente ao tratamento, visto que com o resultado confirmado da presença da TB ele se sentiria motivado a encarar um tratamento a longo prazo, comparado a apenas uma suspeita clínica da doença (Durovni, *et al.*, 2014).

Por fim, o estudo demonstrou a viabilidade da substituição da tradicional baciloscopia pelo GeneXpert nos serviços públicos de saúde, a nível de população, ao descrever o aumento dos casos de TB confirmada bacteriologicamente e a redução no tempo de início do tratamento. No entanto, outros desafios deverão ser superados para que a nova tecnologia seja aproveitada plenamente e que de fato os atrasos no início do tratamento sejam reduzidos drasticamente e para evitar também o tratamento desnecessário dos casos sem confirmação bacteriológica (Durovni, *et al.*, 2014).

2.5 Custo-efetividade do GeneXpert

Para subsidiar o PNCT foi realizada uma pesquisa de avaliação econômica da incorporação do GeneXpert no SUS, como substituto da baciloscopia no diagnóstico de TB pulmonar, pesquisa essa que foi avaliada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). O levantamento dos recursos despendidos foi realizado em um cenário real de implantação do GeneXpert oriundos do projeto denominado “Estudo piloto de implementação do GeneXpert para o diagnóstico da tuberculose pulmonar em dois municípios no Brasil”.

A análise de custo-efetividade foi realizada na perspectiva do SUS, na qual foram estimados o custo da baciloscopia tradicional e do GeneXpert. Utilizou-se a técnica de micro-custeio (*micro-costing*) que possibilita identificar e quantificar todos os insumos gastos na realização dos testes. Como método de custeio foi adotado o custo baseado em atividades. Para avaliação dos custos estimados com recursos humanos adotou-se o estudo de tempos e movimentos. Foi apresentado o custo médio em reais (R\$) para o ano de 2012 (BRASIL, 2013b).

O preço de aquisição dos equipamentos foi levantado a partir do valor ofertado pela *Cepheid* (fabricante do GeneXpert). Cabe ressaltar que os 145 países com a maior carga de tuberculose, ou países em desenvolvimento, conseguiram junto à *Cepheid*, por intermédio da FIND (*Foundation for Innovative New Diagnostics*) e de outros parceiros, uma redução considerável dos preços, tanto dos equipamentos, quanto dos cartuchos. O Brasil está entre os países elegíveis e conseguiu adquirir cada equipamento de quatro módulos pelo valor de US\$17.000 e cada cartucho pelo valor de US\$9,98 (BRASIL, 2013).

Os custos unitários do GeneXpert e da baciloscopia foram estimados no estudo considerando os recursos humanos, os insumos laboratoriais, os bens de capital e os custos administrativos de cada teste. Foi considerado a aquisição de equipamentos de quatro módulos que realizam em média 16

testes por dia, considerando as oito horas de trabalho diárias das unidades de saúde (BRASIL, 2013b).

Os resultados preliminares mostram que o custo unitário do GeneXpert é de R\$ 35,57, enquanto que o da baciloscopia é de R\$ 14,16 (2 amostras). Devido à baixa sensibilidade da baciloscopia são recomendadas a realização de duas baciloscopias, o que acaba elevando o custo do procedimento. Dessa forma, a razão de custo efetividade incremental (RCEI) é negativa, ou seja, o custo da baciloscopia é maior que o custo do GeneXpert. (BRASIL, 2013b).

Em 2012, o Produto interno Brasileiro (PIB) foi de R\$ 22.402 por pessoa. Portanto, os resultados mostram que o GeneXpert é muito custo-efetivo, ou seja, neste limite poderia se dizer que a sociedade brasileira estaria disposta a pagar R\$ 850,19 por mais um caso detectado de TB e de R\$ 2.957,47 por mais um caso curado de TB com tratamento (BRASIL, 2013b).

Por unanimidade, os membros da CONITEC presentes na 11ª reunião ordinária do plenário do dia 07/12/2012, recomendaram o XPERT MTB/RIF como teste para diagnóstico de tuberculose e para indicação de resistência à rifampicina (BRASIL, 2013b).

Seguindo as orientações da OMS, subsidiado pelo projeto de implantação piloto do Rio de Janeiro e Manaus e ainda pela avaliação da CONITEC, o Programa Nacional de Tuberculose recomendou a incorporação do GeneXpert no diagnóstico da tuberculose pulmonar na rotina do sistema público de saúde, como uma estratégia para aumentar a notificação de casos de tuberculose bacteriologicamente confirmada.

2.6 Implantação do GeneXpert no Brasil

Em 2014 foram adquiridos pelo Ministério da Saúde 160 equipamentos de GeneXpert, de quatro módulos cada, sendo que 148 foram destinados a

125 laboratórios, distribuídos entre os 92 municípios que compõem a Rede de Teste Rápido para Tuberculose (RTR-TB) e os outros 12 destinados para pesquisas em nove municípios. Ao todo foram distribuídos 265.600 cartuchos. Todas as unidades da Federação fazem parte dessa rede de teste rápido (BRASIL, 2015e).

Foram treinados 250 profissionais de laboratório no uso dos equipamentos, 35 monitores estaduais para realizarem a supervisão da RTR-TB e 3800 profissionais de saúde na coleta de escarro, transporte das amostras, fluxo laboratorial e algoritmos para a realização de exames diagnósticos (BRASIL, 2015e).

Essa nova ferramenta diagnóstica começou a ser utilizada no Brasil em maio de 2014. Entre os 92 municípios contemplados, apenas três não instalaram seus equipamentos. No relatório de avaliação do primeiro ano de implantação 16 municípios apresentaram percentual de detecção do Mtb acima de 10% (BRASIL, 2015e). O DF começou a utilizar o novo teste rápido em agosto de 2014.

Os critérios para inclusão na RTR-TB foram: Capitais e demais municípios com mais de 130 casos novos registrados em 2012 e/ou; Municípios sede de presídios com estrutura de laboratório e demanda significativa de baciloscopia; Municípios de fronteira e/ou com população indígena (> 50 casos novos notificados em 2011) e Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN) que tenham demanda significativa de baciloscopia. (BRASIL, 2015e).

O Departamento de Informática do SUS (DATASUS) em parceria com a Coordenação geral de Laboratório de Saúde Pública (CGLAB) desenvolveu o Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) que é um sistema de informação para ser usado no monitoramento e controle de exames laboratoriais, com o objetivo de melhorar a coleta, o controle e o fluxo de informações laboratoriais referentes às doenças de interesse em Saúde Pública (Jesus *et al.*, 2013; BRASIL, 2015e).

Apesar do incentivo do MS, por meio de capacitações e eventos para que os municípios adotassem o GAL, 57,6% desses ainda não instalaram o

sistema. Considerando a importância da gestão das informações laboratoriais a sua utilização permitiria o envio *online* dos resultados dos exames, permitiria mais eficiência na consolidação dos dados, além de facilitar o monitoramento, a vigilância laboratorial e ainda a tomada de decisão dos gestores (Jesus *et al.*, 2013; BRASIL, 2015e;).

3. JUSTIFICATIVA

O conhecimento do comportamento das doenças infecciosas de grande magnitude como a tuberculose, no contexto de determinada população alvo, é indispensável para a tomada de decisões em relação à implantação de novas tecnologias nos programas de saúde.

A Organização Mundial de Saúde estima que antes de iniciar o tratamento para tuberculose uma pessoa infectada pode transmitir o bacilo a 20 outras pessoas no decorrer de dois anos. Diante desse grave problema mundial e com o alcance das metas estabelecidas pela estratégia Stop TB (2006-2015), a OMS lançou recentemente a estratégia *End TB* (pós-2015) que tem metas mais ambiciosas na redução da incidência e mortalidade por tuberculose. Um dos principais objetivos dessa estratégia é fortalecer o sistema de vigilância da tuberculose para que todos os casos de TB e as mortes não sejam subnotificados. No entanto, para que seja alcançada a meta de eliminação da TB faz-se necessário o desenvolvimento de novos métodos diagnósticos, medicamentos e vacinas, e principalmente o fortalecimento das ações de vigilância da TB em todo o mundo (Barreira & Grangeiro, 2007; WHO, 2008).

Nesse contexto, a rapidez no diagnóstico e o início do tratamento em tempo oportuno são estratégias cruciais para o sucesso na luta visando à eliminação da tuberculose. Os métodos diagnósticos atualmente usados, como a baciloscopia e a cultura, têm várias limitações, como sensibilidade limitada e tempo demorado para conhecimento do resultado dos testes e por esse motivo têm contribuído de forma discreta para o alcance das metas estabelecidas pela OMS e MS no controle da TB.

Com o objetivo de aumentar o percentual de detecção de tuberculose pulmonar em todo o Brasil, o Ministério da Saúde tem disponibilizado aos municípios, de acordo com suas características epidemiológicas,

equipamentos de biologia molecular como o GeneXpert®, visando melhorar o diagnóstico de TB em todo o país.

Diante desse cenário, estudando os dados de tuberculose do sistema público de saúde local, nosso estudo se propôs a conhecer e avaliar o efeito que essa nova ferramenta diagnóstica trouxe aos indicadores da tuberculose no Distrito Federal.

Esperava-se observar um aumento inicial da incidência de TB no DF (pelo aumento do percentual de detecção, já que o novo teste é mais sensível que a baciloscopia), uma redução do tempo decorrido entre o diagnóstico e o início do tratamento e ainda um aumento no percentual de positividade entre todos os testes realizados, à medida que o GeneXpert substitua a baciloscopia e ganhe espaço frente ao diagnóstico clínico-epidemiológico. Além disso, esperava-se ainda que a proporção de casos novos com confirmação bacteriológica também aumentasse, diminuindo a possibilidade de tratamento de falsos positivos.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral:

Avaliar o efeito da implantação de uma nova ferramenta diagnóstica (GeneXpert MTB/RIF) na detecção de casos de tuberculose pulmonar, no Distrito Federal, de 2013 a 2015.

4.2 Objetivos específicos:

- (i) Descrever o perfil sócio demográfico e clínico/epidemiológico dos pacientes notificados e confirmados com TB pulmonar, nas quatro unidades de saúde que dispõem do GeneXpert, nos períodos pré e pós-implantação do teste.
- (ii) Comparar a incidência de tuberculose pulmonar no DF nos períodos pré e pós-implantação do teste.
- (iii) Comparar a proporção de casos novos com confirmação bacteriológica antes e depois dessa implantação;
- (iv) Comparar o percentual de positividade para os casos novos tuberculose pulmonar entre a baciloscopia e o GeneXpert realizados nas unidades que dispõem do novo teste nos períodos pré e pós implantação;
- (v) Comparar o tempo decorrido entre o diagnóstico e o início do tratamento, antes e depois da implantação do GeneXpert;

5. METODOLOGIA

5.1 Delineamento do Estudo:

Trata-se de um estudo epidemiológico observacional descritivo, quase-experimental, com utilização de dados secundários.

5.2 População do Estudo:

Participaram desse estudo todos os pacientes notificados como casos novos de TB pulmonar, de agosto de 2013 a julho de 2015. Nesse período foram notificados 233 casos, nos quatro hospitais regionais, sendo 110 no Hospital Regional do Gama (HRG), 25 no Hospital Regional de Taguatinga (HRT), 16 no Hospital Regional do Paranoá (HRPa) e 82 no Hospital Regional da Asa Norte (HRAN). No mesmo período, em todo o DF, foram notificados 696 casos novos de TB pulmonar.

Não houve cálculo de tamanho de amostra, pois todos os casos novos de TB pulmonar foram contabilizados no cálculo da incidência.

5.3 Fonte de Dados:

Os dados secundários foram extraídos do SINAN-TB, sem identificação dos pacientes; de planilhas de produção consolidadas pelo Laboratório Central de Saúde Pública do Distrito Federal - LACEN-DF (contendo apenas dados agregados do número de exames realizados por cada unidade de saúde selecionada, em cada período do estudo, sem dados nominais) para envio mensal ao Ministério da Saúde e do banco de dados populacionais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de domínio público.

Além disto, foram analisados os dados de produção (número de exames realizados) das quatro unidades que receberam o GeneXpert, em 2014, para aferição do percentual de positividade do Mtb em cada uma dessas unidades. O Programa de Tuberculose do Distrito Federal recebeu do Ministério da Saúde, quatro equipamentos de GeneXpert que foram alocados nos hospitais regionais, das regiões administrativas Gama, Asa Norte, Taguatinga e Paranoá. Estes equipamentos entraram em funcionamento em agosto de 2014.

5.4 Coleta de Dados:

Foram coletados:

- (i) Os dados não nominais das notificações compulsórias de casos novos confirmados de tuberculose pulmonar, inseridos no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), no período de agosto de 2013 a julho de 2015.
- (ii) Os dados das planilhas consolidadas referentes aos resultados dos testes diagnósticos para TB (teste rápido e baciloscopia) dos quatro hospitais regionais onde as máquinas estão instaladas. Estas planilhas são elaboradas e encaminhadas mensalmente ao Programa Nacional de Controle da Tuberculose do Ministério da Saúde pela responsável da Microbiologia do LACEN, que também é a gestora estadual do GeneXpert.

Nas planilhas extraídas das fichas de notificação de tuberculose do SINAN foram coletados:

- (i) Dados gerais: município de residência, bairro, unidade de saúde, data da notificação, data do diagnóstico;
- (ii) Dados da notificação: sexo, idade, raça, escolaridade;
- (iii) Antecedentes Epidemiológicos: número de contatos intradomiciliares.

- (iv) Dados Clínicos: Radiografia de tórax, teste tuberculínico, agravos associados.
- (v) Dados Laboratoriais: baciloscopia, cultura, histopatologia, teste de sensibilidade e teste molecular GeneXpert;
- (vi) Dados do tratamento: início do tratamento e as drogas utilizadas.

Nas planilhas do LACEN foram coletados:

- (i) Número de testes rápidos realizados por mês
- (ii) Número de cartuchos utilizados
- (iii) Número de erros ocorridos durante a realização do teste
- (iv) Número de baciloscopias realizadas por mês
- (v) Número de resultados positivos pelo Gene Xpert por mês
- (vi) Número de resultados positivos pela baciloscopia por mês

5.5 Análise Estatística

Para analisar os dados foi utilizado o programa STATA 12.0 (*software estatístico*), onde:

- (i) Foi calculada a incidência de TB pulmonar no Distrito Federal, antes e depois da implantação do teste rápido (a incidência foi definida como o número de casos novos de TB pulmonar notificados em residentes no DF, divididos pela população estimada no DF para os períodos considerados; também foi comparado o número absoluto de casos incidentes no DF, independente da residência do paciente;
- (ii) Pretendia-se calcular o tempo médio decorrido entre a data do diagnóstico e o início do tratamento, antes e depois da implantação do novo teste, porém, conforme descrito nos resultados e na discussão, não foi possível realizar essa análise, devido às limitações dos dados secundários do SINAN que não continham a data da liberação dos resultados laboratoriais.

- (iii) Pretendia-se calcular as diferenças entre estes intervalos de tempo, comparando os dois períodos (antes e depois da implantação) com o teste de significância apropriado (teste t, diferença de médias – tempo médio pré e pós), no entanto, também não foi possível realizar essa análise pelo mesmo motivo descrito acima.
- (iv) Calculou-se o percentual de positividade para tuberculose pulmonar entre todos os testes diagnósticos para TB realizados nas unidades que dispõem do GeneXpert, nos períodos pré e pós implantação.

5.6 Aspectos Éticos

Tratou-se de um estudo retrospectivo, no qual foram utilizadas planilhas de dados extraídas da ficha de notificação de tuberculose pulmonar, sem identificadores (anonimizados), e de planilhas com dados agregados, também sem identificação de pacientes, conforme descrito anteriormente. Como os dados recebidos estavam anonimizados não houve possibilidade de vinculação de qualquer variável do banco de dados com o indivíduo. Além disso, apenas a equipe de pesquisa manipulou os dados recebidos, respeitando o sigilo e a confidencialidade.

Não houve benefícios diretos aos indivíduos da pesquisa, já que se trata de um estudo retrospectivo, porém os benefícios serão para os futuros pacientes notificados com tuberculose pulmonar, já que se bem sucedida, a estratégia de utilização do novo teste possibilitará que se tenha um menor número de resultados falsos positivos, comparado ao teste diagnóstico tradicional (baciloscopia), evitando dessa forma que os pacientes sejam diagnosticados e tratados equivocadamente. Além disso, a agilidade no diagnóstico com o novo teste contribuirá para o rompimento da cadeia de transmissão da doença, evitando o desenvolvimento de novos casos de tuberculose.

O presente estudo recebeu parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa, da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, sob o nº: 1355.163/2015, conforme Anexo II.

6. RESULTADOS

Os resultados desse estudo foram produzidos a partir da análise do banco de dados proveniente das notificações de casos novos de tuberculose pulmonar e das planilhas do LACEN referentes ao período de agosto de 2013 a julho de 2015, conforme descrito na metodologia, após a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES-DF).

No período de 2013 a 2015 foram notificados em todo o DF 1.384 casos de tuberculose de todas as formas clínicas. Desse total, 696 eram casos novos de tuberculose pulmonar. Para realizarmos esse estudo selecionamos apenas os casos novos de TB pulmonar, do período de agosto de 2013 a julho de 2015, nas quatro unidades de saúde em que os equipamentos de GX estavam instalados. Esse intervalo de estudo foi dividido em período pré e pós-implantação, configurando um ano antes e um ano depois da implantação do novo teste.

Além disso, excluímos os casos de TB extrapulmonar, as recidivas e reingressos após abandono, onde restaram 233 (duzentas e trinta e três) notificações. Destas, 119 (cento e dezenove) notificações foram no período pré-implantação do GX (agosto de 2013 a julho de 2014) e 114 (cento e quatorze) notificações, no período pós-implantação do GX (agosto de 2014 a julho de 2015).

Constatamos que o número de casos notificados de tuberculose pulmonar com confirmação bacteriológica por qualquer teste diagnóstico (baciloscopia ou cultura ou histopatologia) aumentou 22% comparado ao período anterior à implantação do novo teste rápido. Antes da implantação foram registrados 71 casos com confirmação bacteriológica (71/119) o equivalente a 59,66% dos casos. Após a implantação esse número subiu para 83 (83/114), o que corresponde a 72,8% dos casos. Além disso, o GX contribuiu exclusivamente com um aumento de 10 casos (8,8%) no número

total de notificações do período pós-implantação, sendo que participou de 12% do total de notificações com confirmação bacteriológica, aumentando em 2,6 pontos percentuais os resultados confirmados bacteriologicamente (de 70,2 para 72,8%), ou seja, incrementou em 3,7% o número de notificações com confirmação bacteriológica no período pós-implantação.

Em todo o DF, no período de agosto de 2013 a julho de 2014 (pré-implantação do GX) foram notificados 346 casos novos de TB pulmonar. A população projetada para esse período, segundo dados do IBGE, foi de 2.821.066 habitantes. A incidência de tuberculose no DF considerando apenas indivíduos residentes no DF (274 casos) nesse período foi de 9,71 para cada grupo de 100.000 habitantes. Já no período de agosto de 2014 a julho de 2015 (pós-implantação do GX) foram notificados 350 casos novos de TB pulmonar em todo o DF. Nesse período a população estimada foi de 2.883.601 habitantes e a incidência (baseada apenas nos residentes do DF, ou seja, 287 casos) foi de 9,95/100.000 habitantes.

A tabela 1 demonstra o perfil sócio demográfico da população estudada, onde podemos observar que, tanto no período anterior à implantação do GeneXpert, quanto no posterior, a população masculina predominou sobre a feminina. A faixa etária predominante foi a de 30 a 59 anos e a raça prevalente foi a raça parda, com percentual superior a 70% nos dois períodos estudados. Os dados em branco e os ignorados não foram computados para a análise. A população dos dois períodos mostra grande semelhança, com exceção da variável raça/cor ($p = 0,02$), onde podemos observar que a raça branca apresentou um percentual maior no período pré-implantação.

Quanto à escolaridade, 6% eram analfabetos no período pré-implantação e 3% no período pós-implantação. Em relação à residência dos pacientes notificados, prevaleceu o Distrito Federal com 77,3% e 74,6%, nos dois períodos estudados, respectivamente.

Tabela 1. Perfil sócio demográfico da população notificada com tuberculose pulmonar em quatro hospitais regionais do Distrito Federal, de agosto de 2013 a julho de 2015.

Características	Período Pré-GX*		Período Pós-GX*		p valor**
	N	%	N	%	
Sexo					
Feminino	39	32,8	39	34,2	0.82
Masculino	80	67,2	75	65,8	
Total	119	100,0	114	100,0	
Faixa etária (anos)					
15-29	19	16,2	28	24,8	0.27
30-59	70	59,8	60	53,1	
> 60	28	23,9	25	22,1	
Total	117	100,0	113	100,0	
Raça					
Branca	22	20,2	14	12,5	0.02
Preta	6	5,5	19	17,0	
Amarela	1	0,9	2	1,8	
Parda	80	73,4	77	68,8	
Total	109	100,0	112	100,0	
Escolaridade (anos)					
Analfabeto	6	10,5	3	6,5	0.70
< 8 anos	23	40,4	17	37,0	
> 8 anos	28	49,1	26	56,5	
Total	57	100,0	46	100,0	
Estado de Residência					
Distrito Federal	92	77,3	85	74,6	0.14
Goiás	26	21,8	22	19,3	
Maranhão	0	0,0	1	0,9	
Minas Gerais	1	0,8	6	5,3	
Total	119	100,0	114	100,0	
Institucionalizado					
Não	111	96,5	11	91,7	0,40
Presídio	3	2,6	1	8,3	
Asilo	1	0,9	0	0,0	
Total	115	100,0	12	100,0	

Fonte: SINAN-DF

* GX: Teste molecular rápido. Gene Xpert

**qui quadrado de Pearson ou Teste exato de Fisher em caso de células com valor inferior a 5. Os dados em branco ou ignorados não foram incluídos na tabela e não foram computados na análise.

N: número de casos

A tabela 2 demonstra as comorbidades dos pacientes notificados com TB no período estudado. Em que pese o número de notificações não ser muito grande, não se observou diferença estatisticamente significativa em nenhuma variável. Os campos não preenchidos ou ignorados não foram computados nessa análise. O percentual dos pacientes que relataram ter AIDS foi muito semelhante nos dois períodos. No período pré-implantação 6,9 % dos pacientes disseram ter diabetes, 14,5% referiram alcoolismo, 3,4% referiram tabagismo, 4,1% relataram ter alguma doença mental e 14,9% referiram alguma outra doença ou condição, como hipertensão arterial, câncer ou dependência química. Já no período posterior à implantação do GX, 2,7% diabetes, 5,4% relataram alcoolismo, 15,3% tabagismo, 4% relataram ter alguma doença mental e 8,5% alguma outra doença, como Hepatite B, hipertensão arterial, paralisia cerebral e trombose venosa profunda.

O percentual de campos em branco ou ignorados foi bastante semelhante nos dois períodos, exceto em relação ao tabagismo que mais de 70% das notificações não foram preenchidas no período pré GX e 36,8% também ficaram em branco no período pós-implantação. Em relação à AIDS o percentual em branco ou ignorado foi de 36,1% no período pré e 24,6% no período pós, em relação à diabetes foi de 39,5% no período pré e 36% no pós e em relação ao alcoolismo 36,1% no pré GX e 35,1% no pós GX.

Tabela 2. Comorbidades apresentadas pela população notificada com tuberculose pulmonar em quatro hospitais regionais do Distrito Federal, de agosto de 2013 a julho de 2015.

Comorbidades	Período Pré-GX		Período Pós-GX		p valor **
	N	%	N	%	
AIDS					
Sim	6	7,9	6	7,0	0.82
Não	70	92,1	80	93,0	
Total	76	100,0	86	100,0	
Diabetes					
Sim	5	6,9	2	2,7	0.27
Não	67	93,1	71	97,3	
Total	72	100,0	73	100,0	
Alcoolismo					
Sim	11	14,5	4	5,4	0.10
Não	65	85,5	70	94,6	
Total	76	100,0	74	100,0	
Tabagismo					
Sim	1	3,4	11	15,3	0.17
Não	28	96,6	61	84,7	
Total	29	100,0	72	100,0	
Transtorno Mental					
Sim	3	4,1	3	4,0	1.00
Não	70	95,9	72	96,0	
Total	73	100,0	75	100,0	
Outras doenças					
Sim	10	14,9	6	8,5	0.24
Não	57	85,1	65	91,5	
Total	67	100,0	71	100,0	

Fonte: SINAN-DF

* GX: Teste molecular rápido. Gene Xpert

**qui quadrado de Pearson ou Teste exato de Fisher em caso de células com valor inferior a 5. Os dados em branco ou ignorados não foram incluídos na tabela e não foram computados na análise.

N: número de casos

Na tabela 3 podemos observar o número de notificações realizadas por hospital regional, nos dois períodos estudados. A tabela mostra ainda o número de contatos que cada paciente notificado com TB apresentou. No período pré-implantação a maior ocorrência foi de um a quatro contatos (45,4%) e no período posterior prevaleceu os pacientes com nenhum contato (49,1%).

O HRG foi o hospital que mais realizou notificações tanto no período pré-implantação do GX (45,4%), quanto no período pós-implantação (49,1%).

Em relação ao tratamento supervisionado, que é uma recomendação da OMS, 44,7% dos pacientes realizaram no período pré-implantação e apenas 18,2% no período pós-implantação, conforme mostra a tabela 3. Nessa variável o percentual de brancos ou ignorados no período pré foi 4,2%, enquanto no período pós foi cerca de 90%, impossibilitando, dessa forma, uma comparação justa dessa variável nos dois períodos.

A respeito da situação de encerramento, única variável da tabela 3 com diferença populacional detectada estatisticamente em relação ao período de estudo, o percentual de cura foi de 60,5% no período anterior e de 37,3% no período posterior. O número de transferências no período pré GX foi 33 (27,7%) e no período pós GX foi 38 (45,8%). O HRG foi o hospital que mais apresentou transferências (89,5%) do total de transferências do período pós GX. Além disso, o percentual de campos em branco foi de 27,2% no período pós GX, enquanto não ocorreu o mesmo no período anterior à implantação do GX que foi de 0%, aliado ao elevado número de transferências não é adequado realizar uma comparação do desfecho do tratamento entre os dois períodos.

Tabela 3. Características da população notificada com TB pulmonar, em quatro hospitais regionais do Distrito Federal, segundo a unidade notificadora, o tratamento, o número de contatos e a situação de encerramento, de agosto de 2013 a julho de 2015.

Características	Período Pré-GX		Período Pós-GX		p valor**
	N	%	N	%	
Unidade Notificadora					
Hospital Regional da Asa Norte	40	33,6	42	36,8	0.47
Hospital Regional do Gama	54	45,4	56	49,1	
Hospital Regional de Taguatinga	14	11,8	11	9,6	
Hospital Regional do Paranoá	11	9,2	5	4,4	
Total	119	100,0	114	100,0	
Tratamento Supervisionado					
Sim	51	44,7	2	18,2	0.12
Não	63	55,3	9	81,8	
Total	114	100,0	11	100,0	
Número de Contatos					
Nenhum contato	53	44,5	56	49,1	0.75
1 a 4 contatos	54	45,4	44	38,6	
5 a 9 contatos	10	8,4	12	10,5	
Mais de 10 contatos	2	1,7	2	1,8	
Total	119	100,0	114	100,0	
Situação de encerramento					
Cura	72	60,5	31	37,3	0.01
Abandono	5	4,2	5	6,0	
Óbito por Tuberculose	3	2,5	6	7,2	
Óbito por outras causas	3	2,5	2	2,4	
Transferência	33	27,7	38	45,8	
Mudança de diagnóstico	2	1,7	0	0,0	
TB multirresistente	1	0,8	1	1,2	
Total	119	100,0	83	100,0	

Fonte: SINAN-DF

* GX: Teste molecular rápido. GeneXpert

**qui quadrado de Pearson ou Teste exato de Fisher em caso de células com valor inferior a 5. Os dados em branco ou ignorados não foram incluídos na tabela e não foram computados na análise.

N: número de casos

A tabela 4 mostra os exames diagnósticos realizados pelos pacientes notificados com TB. Podemos observar que no período pré-implantação do novo teste, 50,4% dos pacientes que coletaram a primeira amostra de escarro para a baciloscopia, tiveram resultado positivo. Já no período posterior a positividade da baciloscopia foi de 53,5%. No período anterior cerca de 10% dos pacientes não realizaram o exame e no período posterior 12,3%.

Na segunda amostra de baciloscopia de escarro só há dados disponíveis de nove pacientes no período pós, o que inviabiliza uma comparação formal dessa variável. No entanto, apenas à título de ilustração, a positividade foi de 28,8% no período pré, e 55,6% no período posterior à implantação. Além disso, no período pré, cerca de 15% das notificações não foram preenchidas ou ignoradas e já no período posterior esse percentual foi bem maior, cerca de 92%.

Em relação à baciloscopia de outro material, três pacientes tiveram resultado positivo no período anterior à implantação do GX; o percentual de brancos foi de 4,2% no período pré-implantação e 89,5% no período pós-implantação. Esse exame não foi realizado por 91,2% dos pacientes no período pré GX e 100% no período pós GX. No entanto, havia apenas informações de 12 pacientes no período pós-implantação e mais uma vez a quantidade de variáveis não preenchidas ou ignoradas prejudicaram a comparação entre os dois grupos.

A cultura de escarro não foi realizada por 73,1% dos casos do período pré GX e em 48,2% do período pós GX. Entre os pacientes que realizaram a cultura, 10,9% tiveram resultado positivo para o Mtb no período pré GX, e 34,2% no período pós GX, uma diferença significativa ($p=0.00$).

Em relação ao teste molecular rápido, objeto desse estudo, entre as notificações que tiveram esse campo preenchido, 57 pacientes (53,8%) realizaram o novo teste. Entre os que realizaram, 47 casos foram positivos para o Mtb (82,4%), sendo que foi detectado um caso de Mtb resistente à rifampicina (0,9%). Ocorreu um teste inconclusivo (0,9%) e 49 pacientes (46,2%) não realizaram o novo teste.

Tabela 4. Provas diagnósticas para tuberculose pulmonar, referentes à população notificada em quatro hospitais regionais do Distrito Federal, de agosto de 2013 a julho de 2015.

Provas diagnósticas	Período Pré-GX ¹		Período Pós-GX [*]		p valor ^{**}
	N	%	N	%	
Baciloscopia 1ª amostra					
Positiva	60	50,4	61	53,5	0.67
Negativa	47	39,5	39	34,2	
Não realizada	12	10,1	14	12,3	
Total	119	100,0	114	100,0	
Baciloscopia 2ª amostra					
Positiva	30	28,8	5	55,6	0.14
Negativa	45	43,3	1	11,1	
Não realizada	29	27,9	3	33,3	
Total	104	100,0	9	100,0	
Baciloscopia outro material					
Positiva	3	2,6	0	0,0	1.00
Negativa	7	6,1	0	0,0	
Não realizada	104	91,2	12	100,0	
Total	114	100,0	12	100,0	
Cultura de escarro					
Positiva	13	10,9	39	34,2	0.00
Negativa	19	16,0	13	11,4	
Em andamento	0	0,0	7	6,1	
Não realizada	87	73,1	55	48,2	
Total	119	100,0	114	100,0	
Cultura de outro material					
Positiva	2	1,8	0	0,0	1.00
Negativa	4	3,5	0	0,0	
Em andamento	2	1,8	0	0,0	
Não realizada	106	93,0	12	100,0	
Total	114	100,0	12	100,0	
Teste Molecular rápido^{**}					
Detectável, sensível à rifampicina	0	0,0	46	43,4	N/A
Detectável, resistente à rifampicina	0	0,0	1	0,9	
Não detectável	0	0,0	9	8,5	
Inconclusivo	0	0,0	1	0,9	
Não realizado	29	100,0	49	46,2	
Total	29	100,0	106	100,0	

Fonte: SINAN-DF

* GX: Teste molecular rápido. Gene Xpert

**qui quadrado de Pearson ou Teste exato de Fisher em caso de células com valor inferior a 5.

***N/A: Não se aplica

Os dados em branco ou ignorados não foram incluídos na tabela e não foram computados na análise.

N: número de casos

Conforme podemos observar na tabela 5, quase 100% dos pacientes apresentaram radiografia de tórax suspeita, nos dois períodos estudados.

No período anterior à implantação do teste rápido, 29,4% dos pacientes apresentaram resultado sensível à rifampicina no TS, e 63% do período pós-implantação do GX também foram sensíveis à rifampicina. Antes da implantação do GX 70,6% dos pacientes não realizaram o teste de sensibilidade para detectar a resistência à rifampicina ou outras drogas usadas no tratamento de TB. Já no período posterior, 30,4% não realizaram o TS.

Entre os 81 pacientes que realizaram a sorologia para HIV no período pré-implantação oito (9,87%) apresentaram teste positivo e dos 84 pacientes que realizaram o teste no período pós-implantação oito (9,5%) também apresentaram teste positivo. O percentual de pacientes que realizaram a sorologia HIV foi maior no período posterior à implantação (73,7%), do que no período anterior que foi de 68%.

Entre os que referiram AIDS, todos realizaram sorologia para HIV com resultado positivo. Dos pacientes que tinham AIDS no período pré-implantação, três deles foram confirmados bacteriologicamente e três pelo critério clínico-epidemiológico. Porém, entre os três diagnosticados pelo critério clínico-epidemiológico, um não realizou o RX de tórax e os outros dois tiveram RX de tórax suspeito. Entre os confirmados bacteriologicamente no período pré GX, dois foram diagnosticados apenas pela baciloscopia e o outro pela baciloscopia, mais exame de cultura positivo. No período pós GX, três pacientes com AIDS foram confirmados bacteriologicamente e três pelo critério clínico-epidemiológico, sendo que ocorreu o mesmo fato que no período pré-implantação, em que um paciente diagnosticado apenas pelo critério clínico-epidemiológico não realizou RX de tórax. Entre os confirmados bacteriologicamente, um foi diagnosticado apenas pela histopatologia, onde foram encontrados BAAR na amostra, outro pelo exame de cultura mais o teste molecular rápido, também positivo para Mtb, e o último pela baciloscopia, mais cultura, mais teste molecular. Entre os 12

pacientes com AIDS, apenas dois realizaram o teste molecular rápido.

À título de ilustração, as tabelas A e B (Anexo IV) demonstram os exames diagnósticos e os exames complementares realizados pela população notificada com tuberculose pulmonar, nos períodos pré e pós implantação do GeneXpert, excluídas as notificações que não realizaram os testes ou que os testes ainda estavam em andamento.

Tabela 5. Exames complementares referentes à população notificada com tuberculose pulmonar, em quatro hospitais regionais do Distrito Federal, de agosto de 2013 a julho de 2015.

Exames complementares	Período Pré GX		Período Pós GX		p valor **
	N	%	N	%	
Teste de Sensibilidade					
Resistente à isoniazida e à rifampicina	0	0,0	1	2,2	0.02
Resistente a outras drogas de 1ª linha	0	0,0	0	0,0	
Sensível	5	29,4	29	63,0	
Em andamento	0	0,0	2	4,3	
Não realizado	12	70,6	14	30,4	
Total	17	100,0	46	100,0	
Raio X de tórax					
Suspeito	115	96,6	111	98,2	1.00
Normal	0	0,0	0	0,0	
Outra patologia	1	0,8	0	0,0	
Não realizado	3	2,5	2	1,8	
Total	119	100,0	113	100,0	
Histopatologia					
BAAR positivo	3	2,5	3	2,7	0.68
Sugestivo de TB	9	7,6	12	10,6	
Não sugestivo de TB	0	0,0	1	0,9	
Em andamento	3	2,5	1	0,9	
Não realizado	104	87,4	96	85,0	
Total	119	100,0	113	100,0	
Teste tuberculínico					
Não reator	23	20,4	1	8,3	0.06
Reator fraco	5	4,4	0	0,0	
Reator forte	27	23,9	0	0,0	
Não realizado	58	51,3	11	91,7	
Total	113	100,0	12	100,0	
Sorologia HIV					
Positivo	8	6,7	8	7,0	0.18
Negativo	73	61,3	76	66,7	
Em andamento	1	0,8	5	4,4	
Não realizado	37	31,1	25	21,9	
Total	119	100,0	114	100,0	

Fonte: SINAN-DF

* GX: Teste molecular rápido. Gene Xpert

**qui quadrado de Pearson ou Teste exato de Fisher em caso de células com valor inferior a 5.

Os dados em branco ou ignorados não foram incluídos na tabela e não foram computados na análise

N: número de casos

Antes da implantação do teste rápido molecular (TRM), o diagnóstico de TB era realizado pela baciloscopia, coletada em duas amostras. O gráfico 1 demonstra o número de baciloscopias nos dois períodos estudados, onde podemos observar que, exceto o hospital do Gama (HRG), todos os demais hospitais diminuíram significativamente a quantidade de baciloscopias realizadas depois da implantação do GX.

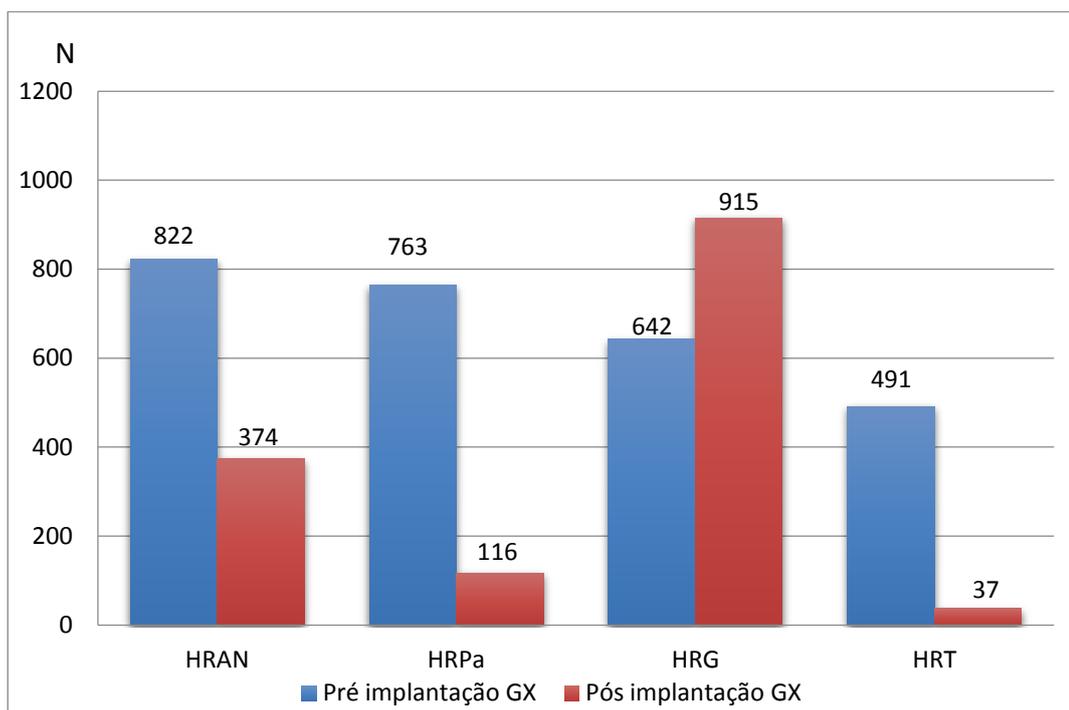


Gráfico 1. Número de baciloscopias realizadas por quatro hospitais regionais do DF, de agosto de 2013 a julho de 2015.

Fonte: LACEN-DF

*HRT: Hospital Regional de Taguatinga; HRPa: Hospital Regional do Paranoá;

HRAN: Hospital Regional da Asa Norte; HRG: Hospital Regional do Gama.

** GX: GeneXpert

O gráfico 2 mostra essa transição, onde podemos observar claramente o decréscimo da baciloscopia a partir de 2014 (ano em que foi implantado o GX) e o aumento do teste rápido a partir de 2014, já que a proposta do teste molecular rápido é que ele substitua a baciloscopia no diagnóstico da TB pulmonar no Brasil.

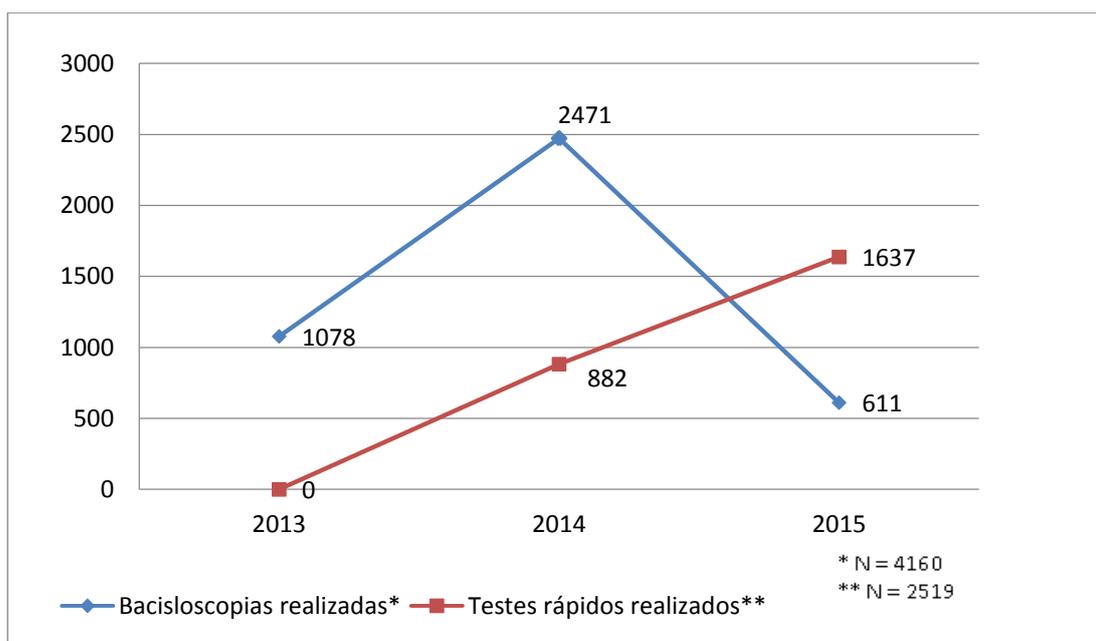


Gráfico 2. Número de baciloscopias e de testes rápidos realizados por quatro hospitais regionais do DF, de agosto de 2013 a julho de 2015.

Fonte: LACEN-DF

* N = número total de baciloscopias

**N = número total de testes rápidos

O gráfico 3 mostra o número de baciloscopias e de testes rápidos realizados por hospital regional, após a implantação do GX, onde podemos verificar que apenas o hospital do Gama (HRG) realizou mais baciloscopias do que testes rápidos, apesar de que não haver necessidade de se realizar a baciloscopia paralelamente ao teste rápido. Foram realizadas 1442 baciloscopias e 2519 testes rápidos após a implantação do GX.

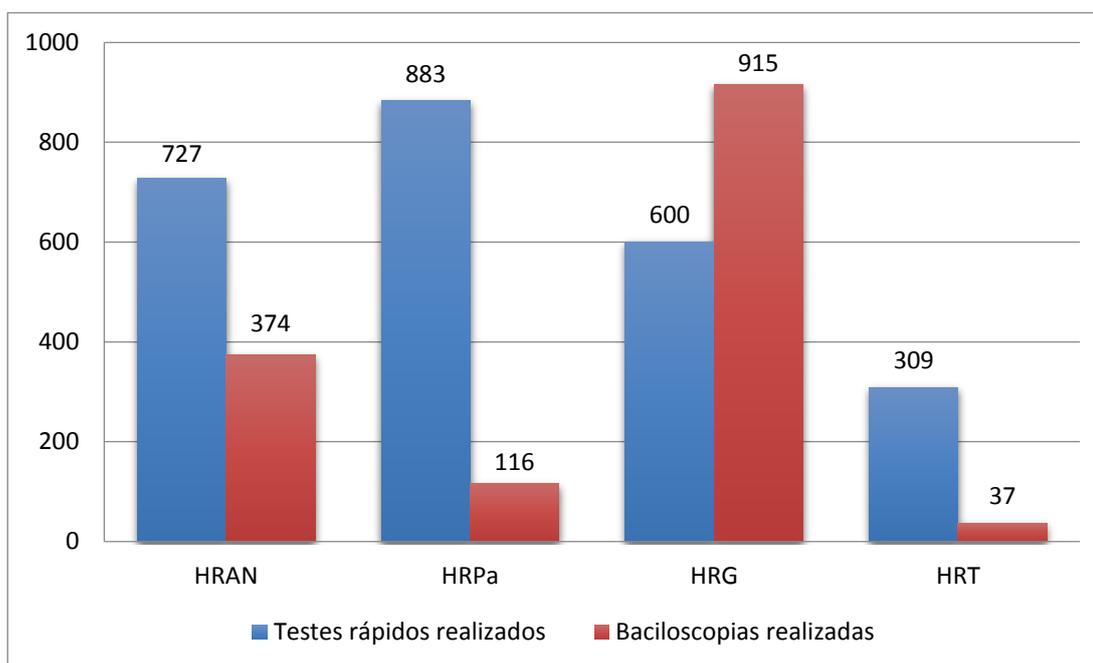


Gráfico 3. Número de testes rápidos e de baciloscopias realizados por quatro hospitais regionais, de agosto de 2014 a julho de 2015.

Fonte: LACEN-DF

* HRT: Hospital Regional de Taguatinga; HRPa: Hospital Regional do Paranoá; HRAN: Hospital Regional da Asa Norte; HRG: Hospital Regional do Gama.

Os gráficos 4 e 5 mostram a positividade para o Mtb nas baciloscopias realizadas antes e depois da implantação do GX.

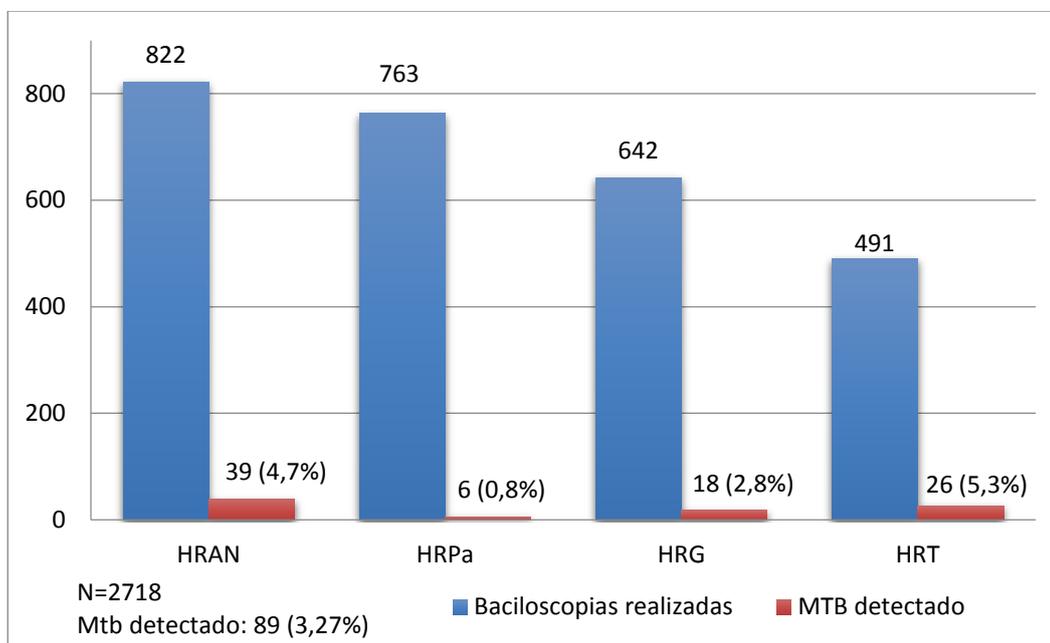


Gráfico 4. Positividade do Mtb pela baciloscopia, por hospital regional, no período anterior à implantação do teste rápido, agosto de 2013 a julho de 2014.

Fonte: LACEN-DF

* HRT: Hospital Regional de Taguatinga; HRPa: Hospital Regional do Paranoá;

HRAN: Hospital Regional da Asa Norte; HRG: Hospital Regional do Gama.

** N: total de exames

*** Mtb: *Mycobacterium tuberculosis*

Podemos observar comparando os gráficos 4 e 5 que a positividade geral da baciloscopia subiu de 3,27% (gráfico 4) no período anterior à implantação do teste rápido, para 5,5% (gráfico 5) no período posterior à implantação.

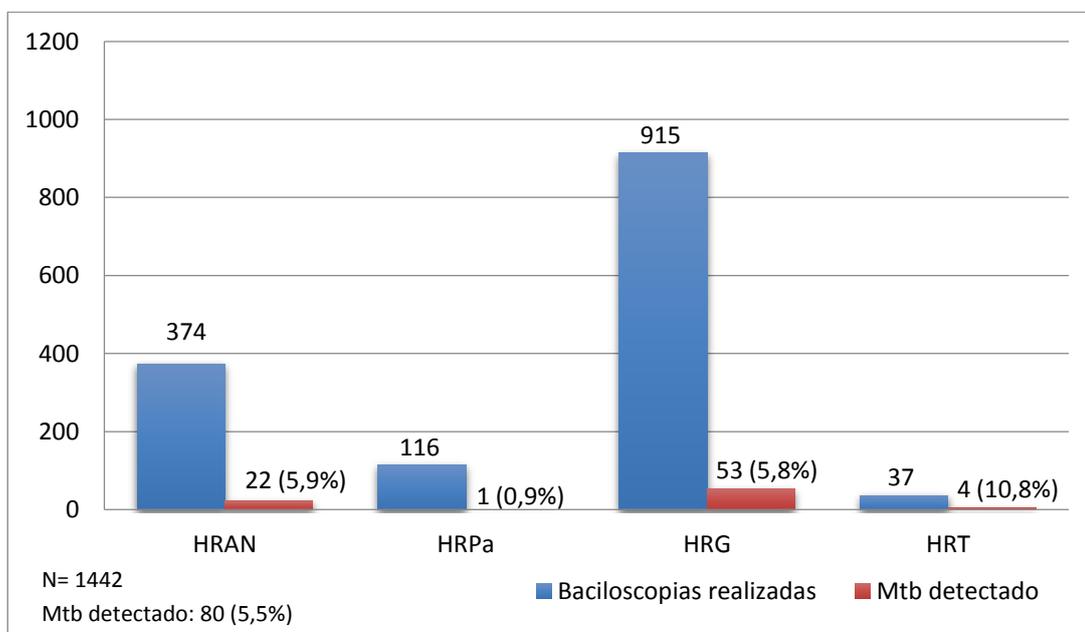


Gráfico 5. Positividade do Mtb pela baciloscopia, por hospital regional, no período posterior à implantação do teste rápido, de agosto de 2014 a julho de 2015.

Fonte: LACEN-DF

*HRT: Hospital Regional de Taguatinga; HRPa: Hospital Regional do Paranoá; HRAN: Hospital Regional da Asa Norte; HRG: Hospital Regional do Gama.

**N: total de exames

***Mtb: *Mycobacterium tuberculosis*

O GeneXpert apresentou percentual de positividade geral de 8,6% (gráfico 6) *versus* 3,27% da baciloscopia no período pré-implantação (gráfico 4) e 5,5% no período pós-implantação (gráfico 5).

No hospital do Gama o percentual de positividade do GX é de 14,8 % *versus* (vs) 5,8% da baciloscopia, no mesmo período. O percentual de positividade pelo GX também foi maior em relação à baciloscopia no HRAN (9,9% vs 5,9%) e no HRPa (2,9 % vs 0,9%).

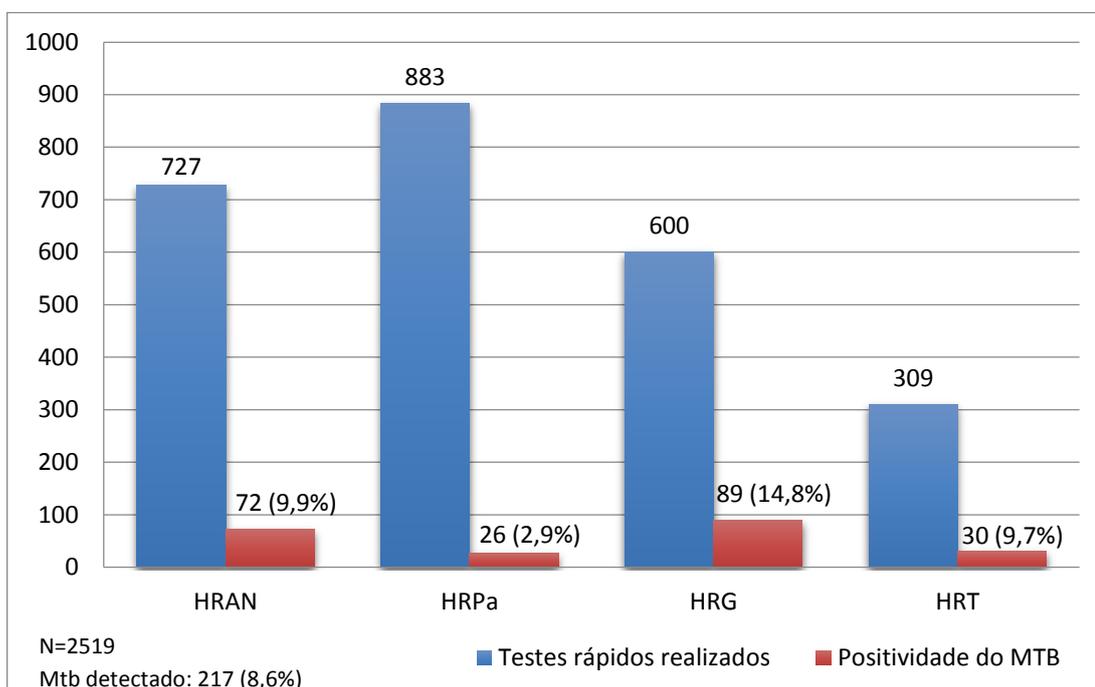


Gráfico 6. Positividade do Mtb pelo teste rápido, por hospital regional, de agosto de 2014 a julho de 2015.

Fonte: LACEN-DF

*HRT: Hospital Regional de Taguatinga; HRPa: Hospital Regional do Paranoá; HRAN: Hospital Regional da Asa Norte; HRG: Hospital Regional do Gama.

**N: total de exames

***Mtb: *Mycobacterium tuberculosis*

O gráfico 7 demonstra o número de testes rápidos realizados no Distrito Federal desde a implantação do GX (agosto de 2014) a julho de 2015.

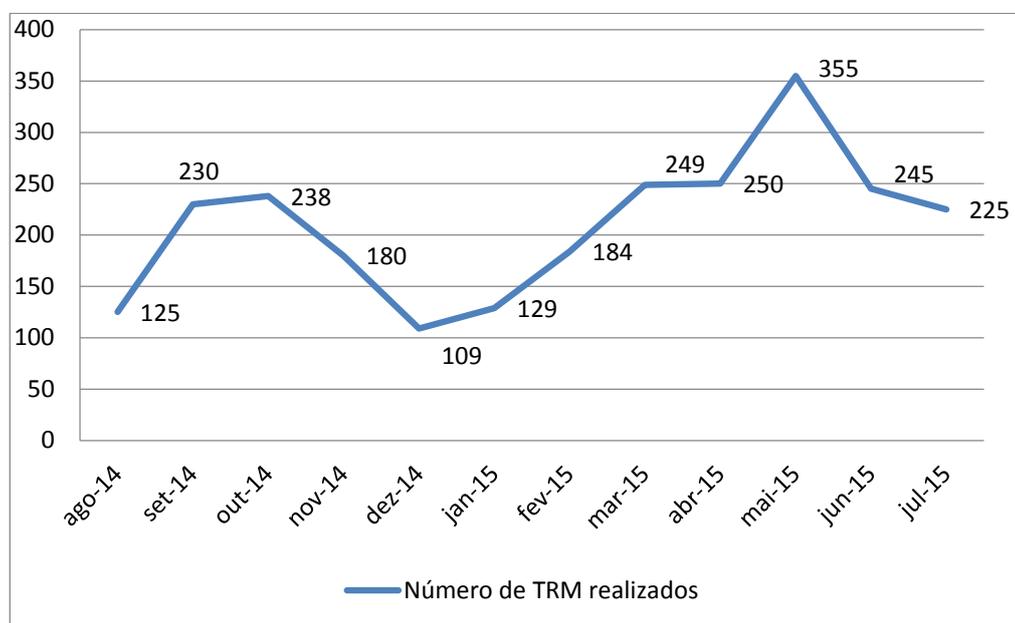


Gráfico 7. Número de testes rápidos moleculares (TRM) realizados no DF, de agosto de 2014 a julho de 2015.

Fonte: LACEN-DF

* TRM: teste rápido molecular.

* HRT: Hospital Regional de Taguatinga; HRPa: Hospital Regional do Paranoá; HRAN: Hospital Regional da Asa Norte; HRG: Hospital Regional do Gama.

** N: total de exames

*** Mtb: *Mycobacterium tuberculosis*

Nesse período de implantação ocorreram 57 erros relacionados tanto a fatores físicos, quanto humanos. Ocorreram igualmente 18 erros códigos 2127 e 5007 (31,6% cada). O erro código 2127 está relacionado com o fornecimento de energia ou flutuação da rede elétrica, pontos de conexão ruins entre a placa de rede e os módulos ou temperatura ambiente muito alta. O erro código 5007 está relacionado com o processamento incorreto da amostra (viscosidade) ou volume da amostra incorreto, transferência incorreta dos fluidos ou armazenamento incorreto dos cartuchos. Em segundo lugar vêm “outros erros” não codificados (10,5%), por exemplo, erros que não foram

relatados pelo laboratório do hospital, quando uma amostra foi colocada de maneira equivocada na máquina ou quando houve extravasamento da amostra. Outro erro também apresentado foi o de código 5011 que está relacionado com a perda de pressão do tubo (8,8%). Também foram registrados cinco casos (8,8%) do erro 2037, erro relacionado à integridade do cartucho. Outros erros não descritos ocorreram em menor percentual.

7. DISCUSSÃO

Este estudo constatou um aumento no número de notificações de tuberculose pulmonar com confirmação bacteriológica, por qualquer tipo de exame, tendo o GX incrementado em 8,8% o total de notificações. No entanto, não se observou aumento significativo no número global de notificações entre os dois períodos estudados e nem na incidência de tuberculose pulmonar no DF em relação aos dois períodos. Observou-se também que nos quatro hospitais estudados o percentual de positividade do Mtb pelo GX foi maior do que o apresentado pela baciloscopia. Por outro lado, constatou-se que o percentual de positividade do Mtb pela baciloscopia foi maior no período pós-implantação do que no período anterior à implantação. Além disso, devido à grande quantidade de campos “em branco” ou ignorados não foi possível comparar o efeito da implantação do novo teste com o desfecho dos casos, e nem conhecer o intervalo de tempo entre a realização do teste diagnóstico e o início do tratamento. Observamos ainda que houve uma diminuição no número de baciloscopias realizadas após a implantação do GX, mostrando que o novo teste vem gradualmente substituindo a tecnologia mais antiga. No entanto, também observamos que os equipamentos de GX estão de certa forma, subutilizados, visto que apenas 16,4% do seu potencial produtivo foi aproveitado nesse primeiro ano de implantação.

Assim como o estudo de Durovni *et al*, (2014) nosso estudo não observou aumento no número total de notificações de tuberculose pulmonar após a implantação do GX. No período anterior à implantação foram notificados 119 (cento e dezenove) pacientes com TB pulmonar pelos quatro hospitais regionais estudados e no período posterior à implantação foram notificados 114 (cento e quatorze) pacientes. Da mesma forma como ocorreu no número total de notificações, também não observamos aumento importante na incidência de casos novos de TB pulmonar em residentes no

DF, comparado ao período anterior à implantação do novo teste. No período pré-implantação a incidência de tuberculose pulmonar entre os residentes do DF foi de 9,71/100.000 habitantes, enquanto no período pós-implantação foi de 9,95/100.000 hab. Apesar do novo teste rápido ter alta sensibilidade ele não foi capaz de provocar um impacto no número de notificações e nem na incidência de TB pulmonar no DF. Uma hipótese plausível é que mesmo antes da implantação do GX, muitos clínicos já notificavam o paciente e iniciavam o tratamento da tuberculose baseado apenas em critérios clínico-epidemiológicos. Por esse motivo não se observou variação no número de notificações e na incidência de TB no período estudado. No entanto, ainda é muito cedo para se fazer qualquer tipo de inferência em relação a essa observação, visto que o teste rápido está implantado há apenas um ano. Além disso, as máquinas estavam instaladas em apenas quatro unidades, então para se verificar um aumento na incidência no DF como um todo o acréscimo no número de casos novos teria que ser muito grande neste primeiro ano de implantação. Soma-se a isto o fato que este ano de análise ainda foi um ano de transição, mesmo nos quatro hospitais estudados. Podemos supor que a mesma análise, repetida em um ou dois anos, com a transição já completa da baciloscopia para o GeneXpert no momento do diagnóstico, possa resultar em coeficientes e números absolutos diferentes.

Como observaram Durovni *et al.* (2014) nosso estudo também constatou aumento no número de casos de TB pulmonar notificados com confirmação bacteriológica, após a implantação do GX. No entanto, os autores observaram um aumento de 59% e nosso estudo verificou um aumento de 22%. O número de notificações com confirmação bacteriológica por qualquer teste diagnóstico (baciloscopia ou cultura ou histopatologia) em relação ao período anterior à implantação passou de 71 casos no período pré GX, para 83 casos no período pós GX.

Ardizzoni *et al.* (2015) descreveram o desempenho do GeneXpert e as principais lições aprendidas com a implementação do teste em 18 países. Concluíram que essa implementação era viável, visto que o percentual de detecção do Mtb pelo GX foi significativamente maior em comparação à

baciloscopia, apesar do grande número de resultados inconclusivos encontrados. O percentual de positividade para o Mtb pelo GX encontrado foi em média 18,5% em pacientes com suspeitas de TB; e 22,3% nos casos suspeitos de MDR-TB, ou nos casos de coinfeção TB-HIV ou suspeito de TB infantil. Nesse contexto, fica evidente o porquê do GX ter sido recomendado pela OMS para substituir a baciloscopia no diagnóstico da TB, nos países que concentram a maior carga da doença.

Além disso, o GX contribuiu com um aumento de 10 casos (8,8%) no número total de notificações do período pós-implantação, sendo que participou de 12% do total de notificações com confirmação bacteriológica e apresentou uma diferença de 2,6 pontos percentuais nos resultados confirmados bacteriologicamente, ou seja, incrementou em 3,7% o número de notificações com confirmação bacteriológica no período pós-implantação.

Se não fosse pelo GX, 10 casos deixariam de ser diagnosticados pelos outros métodos diagnósticos tradicionais, visto que nesses casos a baciloscopia havia dado negativa e, possivelmente, esses pacientes continuariam sem tratamento e transmitindo o bacilo a outras pessoas, perpetuando a cadeia de transmissão da doença. Além disso, pode ter ocorrido também um efeito colateral positivo decorrente da implantação do novo teste, no sentido de sensibilizar os profissionais e o serviço para o problema da TB. Por se tratar de uma doença que não tinha nenhuma grande inovação tecnológica há décadas, quando se vê diante de uma ferramenta com potencial de revolucionar o panorama epidemiológico atual, por meio de diagnóstico mais precoce, oportuno, incluindo detecção de resistência, pode ter havido maior interesse e proatividade dos profissionais de saúde para a busca de casos suspeitos e para a confirmação deste diagnóstico. Mesmo sem evidências empíricas, o aumento de realização de cultura após a implantação do GeneXpert, bem como também de testes de sensibilidade pode ser um indicativo deste efeito. Acreditamos que se não tivessem sido realizadas baciloscopias após a implantação do GeneXpert, como é a recomendação do MS, a contribuição do teste teria sido ainda maior, no entanto, entendemos que essa transição é gradativa e com o tempo esse

cenário tende a se modificar. Diante disso, outros estudos serão necessários para responder algumas questões relacionadas ao impacto do GX nos indicadores de TB, que em decorrência da recente implantação do teste não puderam ser totalmente respondidas.

O aumento de notificações de tuberculose pulmonar com confirmação bacteriológica, observado no estudo, é uma grande contribuição para o sucesso no combate à doença, pois além de proporcionar uma maior segurança à equipe de saúde para tratar o paciente, evita que os casos falso-positivos sejam submetidos ao tratamento medicamentoso, de forma desnecessária.

Constatou-se ainda que o intervalo de tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento, segundo os dados da ficha de notificação do SINAN, teve mediana zero. Na maioria das vezes a data da notificação coincidia com a data do diagnóstico e a data do início do tratamento, o que nos levou a crer que esse dado não seja real, sendo apenas repetido durante a notificação.

No DF não foi implantado o Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) para apoiar o GeneXpert, conforme recomendação do MS, pois justificou-se que já existe um sistema de informação laboratorial implantado (*trakcare*) para atender a demanda dos exames. Dessa forma, apenas com os dados do SINAN (que não possui um campo para colocação da data de realização do teste diagnóstico assim como o GAL possui), não foi possível calcular o intervalo real entre a realização do teste diagnóstico e o início do tratamento. Dessa forma, não conseguimos avaliar o impacto do novo teste sobre o início do tratamento. Diante desse cenário, serão necessários estudos futuros para responder a essa importante questão, seja por meio dos dados do *trakcare* ou do GAL, caso seja implantado.

Após ter a amostra de escarro coletada para a realização do teste rápido, um profissional da sala da tosse (local responsável por receber os pacientes com queixa de tosse), agenda o paciente para o dia seguinte à coleta para o recebimento dos resultados e início do tratamento, quando e se necessário. Com o diagnóstico positivo o paciente é encaminhado para dar continuidade ao tratamento na unidade básica de saúde mais próxima da sua

residência ou onde for mais conveniente para ele (SES-DF, 2015, dados não publicados).

Para que haja êxito em um programa de combate à tuberculose não basta apenas que o teste diagnóstico seja rápido, é imprescindível também que o acesso ao resultado e ao início do tratamento também sejam rápidos, com o objetivo de romper a cadeia de transmissão da doença (WHO, 2014a; BRASIL, 2011; Boehme *et al*, 2010).

Segundo Conde *et al.* (2009) a demora na detecção dos casos de TB pulmonar é devida à avaliação inadequada dos sintomáticos respiratórios ou a procura dos serviços de saúde, tardiamente. Afirmaram ainda que alguns estudos brasileiros demonstraram que o intervalo entre os primeiros sintomas do paciente e o início do tratamento é geralmente de 10 a 12 semanas, e que o intervalo da primeira consulta ao início do tratamento é em torno de sete semanas. Nesse ínterim já houve tempo hábil para que o bacilo seja transmitido a vários indivíduos que se forem susceptíveis desenvolverão a doença.

De acordo com a nova estratégia da OMS (*End TB*) para a eliminação mundial da epidemia de tuberculose, o sucesso no tratamento dos pacientes notificados com TB deve ser maior que 90% (WHO, 2015).

Constatou-se que não houve aumento na proporção de pacientes tratados com sucesso após a implantação do GeneXpert, corroborando com o estudo de Trajman *et al.* (2015). No período anterior à implantação do GeneXpert o DF alcançou 60,5% de cura, e após a implantação do novo teste, 37,3%. No entanto, esse baixo percentual se deve ao alto número de transferências ocorridas nos dois períodos (27,7 e 45,8%, respectivamente), além de que não foi possível avaliar o desfecho final na atual unidade de acompanhamento para qual o paciente foi transferido. Outro motivo provável é que alguns pacientes notificados em 2015 ainda estavam em tratamento, que é de no mínimo seis meses, e por esse motivo não estavam com o campo “situação de encerramento” preenchido. Ressalta-se que 27,2% dessas notificações estavam com esse campo em branco, impossibilitando conhecer o desfecho real dos pacientes notificados nesse período.

O abandono do tratamento e a terapia incompleta favorecem a resistência medicamentosa e constituem fatores que causam impacto negativo no controle da doença (Paixão & Gontijo, 2007). A OMS recomenda que o percentual de abandono seja menor que 5% para que se obtenha o êxito esperado no combate a epidemia de TB (WHO, 2014b). O percentual de abandono variou de 4,2% antes da implantação do novo teste e 6% após a implantação. No entanto, a avaliação desse indicador também apresentou as mesmas limitações do percentual de cura, considerando a grande quantidade de transferências e de campos em branco nos dois períodos. Contudo, em relação às transferências, os hospitais seguiram corretamente as normas preconizadas pelo MS ao transferir os pacientes, visto que, exceto nos casos de TB-MDR, os pacientes com tuberculose devem ser acompanhados pela Atenção Básica.

Um paciente bacilífero antes de iniciar o tratamento para Tuberculose pode transmitir o bacilo a 20 outras pessoas, no decorrer de dois anos (WHO, 2008). A tabela 3 mostrou o número de contatos que cada paciente notificado com TB apresentou. No período pré-implantação a maior ocorrência foi de um a quatro contatos (45,4%) e no período posterior foi de pacientes com nenhum contato (49,1%). Dessa forma, é imprescindível a identificação de todos os contatos dos pacientes bacilíferos para que todos sejam avaliados, evitando assim a continuidade da cadeia de transmissão da doença (BRASIL, 2011).

Observou-se que 10% dos pacientes notificados para TB nos dois períodos relataram alcoolismo. As pessoas que relataram usar álcool têm 90% mais chance de abandonar o tratamento de TB. Para o sucesso do tratamento esse fato deve ser levado em consideração pelas equipes de saúde na abordagem ao paciente alcoolista, bem como também aos pacientes que relatam ser usuários de outras drogas (Bartholomay, 2013).

Nos dois períodos, observou-se que sete pacientes eram diabéticos, doze tinham AIDS (seis em cada período) e dezesseis (oito em cada período) tinham sorologia positiva para HIV.

Em relação ao HIV/AIDS dos 16 que apresentaram sorologia positiva para o HIV, apenas 12 pacientes referiram ter a doença. Dos pacientes que relataram ter AIDS metade deles foi diagnosticado para tuberculose pelo critério clínico-epidemiológico, no entanto, dois deles nem sequer fizeram radiografia de tórax. Após a implantação do GeneXpert, dos seis pacientes com AIDS apenas dois pacientes realizaram o teste rápido. Geralmente, os pacientes co-infectados TB-HIV são paucibacilares e apresentam baciloscopia negativa (Kritski & Ruffino-Neto, 2000; Huf & Kritski, 2012; Barreto *et al.*, 2014). Considerando que o GX depende da quantidade de bacilos na amostra a realização do teste rápido seria crucial no diagnóstico da TB nesses pacientes.

O HIV também é outra preocupação no combate à TB, visto que o risco de adoecimento por tuberculose é 20-37 vezes maior em infectados pelo HIV, configurando-se como uma das principais causas de morte entre esses pacientes (Seiscento, 2012).

O controle da tuberculose é dificultado pelo aumento do número de pessoas diabéticas em todo o mundo. No ano 2000 eram 171 milhões e estima-se que em 2030 alcançará 440 milhões. Vários estudos demonstraram que o risco que um paciente diabético tem de desenvolver a tuberculose varia de 2,44 a 8,33, comparado ao não diabético (Seiscento, 2012).

Cerca de 12% dos pacientes relataram ser tabagistas nos dois períodos estudados. Os campos em branco e ignorado não foram computados. Já está amplamente documentado que o tabagismo é um fator de risco para tuberculose latente e ativa, além de exercer influência também nos coeficientes de mortalidade por TB. Em um estudo realizado em Taiwan observou-se um aumento de duas vezes no risco de TB ativa em fumantes comparado aos não fumantes. Além disso, foi observado que 17% dos casos de TB ativa na população do estudo eram atribuídos ao tabagismo. (Rabahi, 2012). Diante dessas evidências, deve ser considerado na formulação das ações de combate à TB, também a criação de estratégias de controle do

tabagismo, diminuindo dessa forma um dos fatores de risco para o desenvolvimento da TB.

O PNCT recomenda a estratégia TDO há alguns anos, devido a menor chance dos pacientes abandonarem o tratamento. Observou-se que no período pré-implantação apenas 44,7% dos pacientes notificados por TB estavam em tratamento supervisionado e 55,3% no regime de autoadministração do medicamento. No período pós 18,2% estavam em regime supervisionado e 81,8% no regime de autoadministração. Para essa análise, não foram computados os campos não preenchidos ou ignorados da notificação. No entanto, esse baixo percentual pode ser explicado, em parte, pelo não preenchimento na ficha de notificação do campo “tipo de tratamento”. No período pré-implantação do GX, 4,2% dos casos eram de brancos e ignorados; e no período pós GX, 90,4%. Nesse contexto, fica inviável a comparação dessa variável, além do fato que o percentual de brancos e ignorados não foi semelhante nos dois períodos. Esse problema recorrente na avaliação de muitos indicadores durante essa pesquisa reforça a importância da qualidade dos dados para um diagnóstico situacional fidedigno. Dessa forma, sem um sistema com informações de qualidade não é possível conhecer a real situação epidemiológica da TB nas diversas instâncias de saúde.

Além disso, existe uma necessidade de reformulação do atual modelo de atenção, com foco no paciente e no serviço de saúde que o atende. É preciso tornar o paciente ator principal no seu processo de cura, fornecendo condições de subsistências mínimas e facilitando o seu transporte para a unidade de saúde para receber o tratamento supervisionado. Essas estratégias refletem na redução do abandono ao tratamento, elevando os percentuais de cura, com o objetivo de alcançar as metas propostas para o controle da TB (Hijjar, 2007).

Em relação aos dados do LACEN que são enviados mensalmente ao Ministério da Saúde, pudemos observar que após a implantação do teste rápido o número de baciloscopias (primeira amostra) foi reduzido de 2718 para 1442, uma redução de 47% em relação ao período anterior à

implantação. Esse número de baciloscopias no período pós pode ser ainda menor, visto que devido à falta de um campo específico no sistema *trakcare* para fazer o lançamento do resultado do GeneXpert, alguns resultados podem ter sido lançados no campo das baciloscopias (SES-DF, 2016; informação verbal), o que faz com que esse não seja o quantitativo real das baciloscopias realizadas após a implantação do GeneXpert. Essa redução no número de baciloscopias realizadas reflete a substituição gradual da baciloscopia pelo GeneXpert, conforme pretendido pelo Ministério da Saúde e recomendado pela OMS aos países com alta carga da TB.

Apesar do número de baciloscopias ter sido reduzido em quase 50%, o percentual de positividade para o MTB se elevou de 3,27% no período anterior à implantação do GX, para 5,5% no período posterior à implantação. O equipamento GeneXpert funciona de segunda a sexta-feira, devido a questões operacionais e de recursos humanos. Portanto, nos finais de semana e feriados os pacientes suspeitos de TB realizam apenas a baciloscopia. Possivelmente, pode estar ocorrendo uma seleção desses pacientes suspeitos, testando somente os mais graves ou com apresentação clínica altamente sugestiva de TB, o que pode ser uma das hipóteses para o aumento do percentual de positividade da baciloscopia nesse período. Além disso, a baciloscopia é altamente influenciada pelo técnico que a desenvolve, diferentemente do GX que é um procedimento automatizado (Durovni, *et al.*, 2014).

O GX foi implantado para substituir a baciloscopia no diagnóstico da tuberculose pulmonar na rede pública de saúde do Brasil. De agosto de 2013 a julho de 2014 foram realizadas 2718 baciloscopias de primeira amostra para diagnosticar a TB pulmonar, nos quatro hospitais regionais estudados. Após a implantação do GX que ocorreu em agosto de 2014, foram realizados 2519 testes moleculares rápidos para diagnóstico da TB pulmonar, até julho de 2015. Apesar do Ministério da Saúde recomendar que o teste rápido é suficiente no diagnóstico da TB, alguns hospitais regionais continuaram a realizar simultaneamente a baciloscopia e o teste rápido, e por esse motivo, mesmo após a implantação do GX, ainda foram feitas 1442 baciloscopias

nestas unidades. Sabemos que toda nova tecnologia em saúde até ser absorvida pelos profissionais da área demanda um tempo de adaptação e de aceitação. Dessa forma, acreditamos que por se tratar de uma implantação recente alguns pontos no processo ainda precisam ser ajustados para se alcançar o potencial máximo que o novo teste proporciona.

Considerando que a população antes e depois da implantação do novo teste é semelhante, inferimos que o GX substituiu as baciloscopias do período anterior à implantação, com a vantagem de apresentar um maior percentual de positividade (8,6%) comparados ao percentual de positividade da baciloscopia no período pré-implantação que foi de 3,27%, ou seja, mais pacientes testados estão sendo diagnosticados com TB com o GX do que eram com a baciloscopia, fato esse já esperado, devido à limitada sensibilidade da baciloscopia. O HRG apresentou o maior percentual de positividade entre os quatro hospitais pelo fato de ser um hospital de referência para a TB no DF. Neste hospital, o percentual encontrado foi de 14,8%, o que representa mais que o dobro de pacientes detectados pelo GX em comparação à baciloscopia (5,8%), o que reflete na prática como maior número de pacientes diagnosticados com TB. No HRAN o percentual de positividade para o Mtb com o GX foi de 9,9%, enquanto com a baciloscopia foi de 5,9%.

O HRAN, por exemplo, antes da implantação já recebia amostras de escarro da Unidade Penitenciária da Papuda e essa referência continuou no período posterior à implantação do GX. Dessa forma, constatou-se que a instalação dos novos equipamentos não provocou uma mudança na referência e contra referência dos hospitais estudados.

De agosto de 2014 a julho de 2015, foram realizados 2519 testes rápidos nos quatro hospitais regionais estudados, onde o GX detectou 217 pacientes com Mtb positivo (8,6%).

No entanto, ao analisar os dados das planilhas do SINAN, encontramos apenas 114 (cento e quatorze) pacientes notificados para TB pulmonar, nesse mesmo período. Desses, apenas 57 (53,8%) realizaram o teste molecular rápido. Entre os que realizaram o teste, a presença do Mtb foi detectada em

47 amostras (82,4%). Os quatro hospitais regionais que possuem o equipamento GX além de suas demandas próprias também realizam o teste rápido para o Sistema Prisional e para o hospital-dia.

Esses resultados são disponibilizados no sistema *trakcare* e a unidade de origem pode acessá-los. Dessa forma, quem notifica e trata o paciente é possivelmente a unidade de saúde que encaminhou a amostra para ser testada e, portanto, essas notificações não foram contabilizadas no total de notificações dos hospitais regionais que realizaram os testes. Isso explica o fato de haver muito mais pacientes positivos que realizaram o GX nos dados do LACEN, do que notificados para TB no SINAN, nos quatro hospitais regionais estudados. Possivelmente, eles possam ter sido notificados pelo sistema prisional ou por alguma outra unidade de saúde que encaminhou as amostras de escarro do paciente para esses hospitais regionais apenas para realização do teste rápido. Provavelmente, o motivo pelo qual nem todos os 114 (cento e quatorze) casos novos de TB notificados após a implantação do GX não terem realizado o teste rápido disponível, pode estar relacionado com a substituição gradual da baciloscopia pelo GX, conforme mostrou o gráfico 2. Espera-se que uma nova tecnologia de saúde seja acessível, de fácil utilização, além de segura, porém, ela também precisa ser bem aceita pelos profissionais de saúde para que consiga atingir seu principal objetivo que é ser efetiva (Trindade, 2008). Na prática, a nova tecnologia precisa provocar um impacto positivo nos indicadores de saúde, diminuindo a incidência e a mortalidade, além do sofrimento do paciente e da sua família, provocados por determinadas doenças que podem ser tratadas ou prevenidas.

O Ministério da Saúde já sinalizou que pretende ampliar a rede de acesso ao teste rápido para TB no Brasil. Espera-se que essa implantação priorize algumas populações vulneráveis como os indígenas e a população privada de liberdade, considerando os altos coeficientes de incidência de TB entre elas. Somado a isso, também devido à alta incidência de HIV na população privada de liberdade, o GX pode ser o diferencial no diagnóstico de TB pulmonar, visto que geralmente os pacientes coinfectados são paucibacilares e apresentam baciloscopias negativas (Hijjar *et al.*, 2005;

BRASIL, 2011, BRASIL, 2014b; Barreto *et al.*, 2014). No DF as unidades prisionais já possuem equipe de saúde o que facilitaria a implantação do equipamento e diminuiria o tempo gasto com transporte de amostras para os hospitais regionais. Não basta que o teste seja rápido, é preciso que todo o processo seja otimizado para que se obtenha os resultados esperados.

Como esse estudo foi realizado a partir de dados secundários houve algumas limitações devido à falta ou à baixa qualidade de preenchimento de alguns campos do SINAN e até mesmo alguns erros materiais. As análises de dados a partir dos sistemas de informação em saúde podem ficar comprometidas devido à qualidade das informações existentes. A ausência de duplicidade, a completitude e a confiabilidade dos dados são fundamentais na avaliação dos indicadores e do perfil dos casos de TB. A garantia da qualidade para o conhecimento do desfecho dos casos é um desafio para a vigilância da TB, visto a complexidade do tratamento e a possibilidade de deslocamento dos pacientes entre as unidades de saúde (Bartholomay *et al.*, 2014).

Lírio *et al.* (2015) afirma que devido a um conceito equivocado dos profissionais de saúde, de que o preenchimento da ficha de notificação é um procedimento meramente burocrático e que não influencia o panorama da saúde, leva a uma escassez de informações nos campos da ficha, além da baixa completude desses campos.

Entendemos que é imprescindível para o sucesso nas ações de vigilância epidemiológica da TB que as unidades de saúde, bem como seus profissionais conheçam a importância do preenchimento correto e completo das fichas de notificação. Não se trata apenas de um procedimento burocrático, formal, seu preenchimento é de grande importância, para a tomada de decisões em relação à doença notificada. O profissional de saúde precisa entender o porquê desse procedimento, entender que para se realizar o perfil epidemiológico de uma doença precisamos saber dados precisos sobre o comportamento dessa doença na população. Enfim, a melhoria na qualidade dos dados da notificação envolve diversos fatores relacionados ao profissional e ao serviço de saúde no qual ele está inserido. Portanto, para

que realmente haja mudança nesse cenário, os profissionais precisam se envolver na causa da TB e se sentirem parte desse processo na incessante busca pelo controle da tuberculose em nosso país.

Diversos modelos para avaliação do programa de controle de tuberculose têm sido propostos. No entanto, vários fatores têm sido apontados como obstáculos para o desenvolvimento eficaz das ações de controle da doença. Entre esses fatores, destacam: ausência de autonomia técnico-gerencial, falta de recursos humanos, financeiros e materiais e a falha na integração entre programas (Lírio *et al.*, 2015).

Por outro lado, ao identificar estas limitações relacionadas aos dados, nosso trabalho poderá contribuir com o PCT-DF qualificando algumas informações que poderão ser repassadas ao programa, possibilitando que decisões sejam tomadas, baseadas na melhor evidência disponível.

Conde (2012) afirma que investimentos em novas tecnologias como GeneXpert são bem vindos para agilizar o diagnóstico da TB, mas que no entanto não alcançam o impacto esperado, devido às grandes limitações de infraestrutura e precariedade da rede laboratorial dos sistemas de saúde públicos. No entanto, considerando que o novo teste não exige grandes mudanças na infraestrutura laboratorial existente, além do que, não necessita de normas de biossegurança rígidas por ser um teste automatizado que não produz aerossóis de bactérias viáveis a sua implantação seria um grande diferencial no diagnóstico de TB nesses locais com infraestrutura precária. O autor destacou ainda que em um estudo realizado em Nova Iguaçu – RJ com pacientes com TB avançada para avaliar o intervalo entre o início dos sintomas e o início do tratamento demonstrou que o maior problema na demora do diagnóstico foi o comparecimento tardio do paciente ao serviço de saúde. Demonstrou ainda que o tempo médio entre o resultado do escarro positivo e o início do tratamento foi de uma semana e que há uma necessidade urgente de novas estratégias de busca ativa dos pacientes sintomáticos respiratórios (SR), além de investimentos em infraestrutura e informatização e de recursos humanos.

Foram realizados 2519 testes rápidos moleculares de agosto de 2014 a julho de 2015 pelos quatro hospitais regionais estudados. O DF recebeu do MS quatro equipamentos de GX de quatro módulos cada, ou seja, com capacidade de realizar cada um deles quatro testes simultaneamente. O tempo de realização do teste é de até duas horas. Considerando uma jornada diária de 8 horas, cada equipamento teria a capacidade de realizar dezesseis testes por dia. Como as salas da tosse funcionam de segunda a sexta-feira, teríamos cerca de vinte dias úteis por mês. Portanto, cada equipamento tem a capacidade de realizar 320 testes por mês. Multiplicando por quatro equipamentos, concluímos que o DF tem a capacidade de realizar 1280 testes por mês e 15360 testes por ano.

No entanto, vimos que nesse período foram realizados 2519 testes, ou seja, apenas 16,4%, o que representa um percentual muito aquém da capacidade produtiva dos equipamentos. Esse achado também foi observado no Relatório do primeiro ano de implantação da Rede de teste rápido para TB no Brasil onde relataram que foram realizados 146.939 testes pelos 148 equipamentos distribuídos aos 92 municípios selecionados para compor a rede. São Paulo, Amazonas, Goiás e Rio de Janeiro foram os estados que mais realizaram o teste rápido. Esse relatório concluiu que considerando a capacidade produtiva dos equipamentos, grande parte desses ainda está subutilizada (BRASIL, 2015e). Nesse contexto, faz-se necessário melhorar as ações de vigilância epidemiológica da TB focando na busca ativa dos sintomáticos respiratórios (SR) e ainda aumentando o acesso dessa ferramenta diagnóstica à população.

Desde a implantação do novo teste até julho de 2015 foram utilizados 2574 cartuchos no DF, visto que ocorreram 57 erros nesse período. Os erros mais frequentes reportados estão relacionados com: o fornecimento de energia ou flutuação da rede elétrica, pontos de conexão ruins entre a placa de rede e os módulos ou temperatura ambiente muito alta; e com o processamento incorreto da amostra (viscosidade) ou volume da amostra incorreto, transferência incorreta dos fluidos ou armazenamento incorreto dos cartuchos. Diante disso, é preciso que providências sejam tomadas para

garantir uma proteção a esses equipamentos, como uma rede elétrica estável, internet ininterrupta, armazenamento adequado dos cartuchos e temperatura ambiente adequada. Além disso, é necessário garantir que os profissionais de laboratório responsáveis pelo processamento das amostras sejam capacitados continuamente e que os pacientes também recebam informações quanto à forma correta de coleta da amostra para evitar erros relacionados à quantidade de material coletado.

Trebucq *et. al* (2011) estudaram a operacionalidade do uso do GX em países em desenvolvimento. Segundo os autores um dos principais obstáculos são as limitações ambientais (necessidade de um sistema elétrico estável, e regular e temperatura ambiente adequada). Somado a isso, a vida útil dos cartuchos é de 18 meses e o instrumento deve ser calibrado anualmente. A temperatura do laboratório deve ser inferior a 30° C, tornando imprescindível o uso de aparelhos de ar condicionado em laboratórios de países tropicais.

Considerando a importância da gestão das informações laboratoriais na saúde como ferramenta para o sistema de vigilância, o Ministério da Saúde criou o Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL), com o objetivo de melhorar a coleta, o controle e o fluxo de informações laboratoriais referentes a doenças de interesse em Saúde Pública. No entanto, observamos que o DF ainda não implantou esse gerenciador. O Ministério da Saúde desde o início incentivou a implantação do sistema por meio de treinamentos, eventos e documentos técnicos. Os municípios que ainda não implantaram o GAL enviam mensalmente formulários do FormSUS e estão mais sujeitos a erros que se usassem o GAL. As principais vantagens da utilização desse sistema é que ele permite o envio *online* dos resultados, consolida de forma mais eficiente as informações, além de facilitar o monitoramento, a vigilância laboratorial e a tomada de decisão dos gestores (BRASIL, 2015e; Jesus *et al* 2013).

De acordo com Cowan *et al.* (2016) as informações oportunas referentes aos testes diagnósticos rápidos, como o GX, estão sendo subutilizadas, devido à falta de acesso em tempo real, pelos médicos,

pacientes e equipe de saúde e que isso pode interferir de forma negativa na assistência ao paciente. Em um estudo recente os autores descreveram o processo de implementação em cinco centros de saúde pública de Moçambique de um aplicativo de monitoramento remoto em tempo real dos resultados do GX (GxAlert). Os resultados dos testes passaram a ser enviados diariamente para um banco *online* de dados, de forma segura. Esse aplicativo possibilitou uma análise em tempo real dos resultados dos testes que também são enviados por mensagens de texto (SMS) para indivíduos-chave. Por fim, concluíram que o monitoramento remoto é viável em países em desenvolvimento, mas que embora seja uma ferramenta promissora é necessário resguardar a propriedade dos dados, prezando pela confidencialidade e segurança desses dados, com o objetivo de não expor os pacientes.

A falta de um *software* de monitoramento remoto, bem como a falta de interligação entre os diversos sistemas de informação em saúde existentes dificulta o acesso em tempo oportuno aos dados, refletindo na qualidade da assistência prestada. De nada adianta ter um método diagnóstico que demora menos de duas horas para ser realizado se o acesso ao resultado for demorado. Nesse caso, os benefícios reais da nova tecnologia não serão alcançados na sua plenitude. E nesse ínterim, o paciente bacilífero continua transmitindo o bacilo, perpetuando dessa forma o ciclo da doença. Uma alternativa viável para esse problema seria o monitoramento *online* dos resultados, o que permitiria acesso aos dados de maneira mais rápida e oportuna. Uma interligação entre os sistemas SINAN, SIM e SITE-TB, e no caso do DF, o *trakcare* (caso não implantem o GAL), seria outra alternativa que contribuiria bastante para a qualidade dos dados relacionados à TB.

O sucesso no controle da tuberculose depende de múltiplos fatores, principalmente relacionados aos serviços de saúde como: um sistema de informações confiável, a priorização do tratamento supervisionado, o fortalecimento da equipe multiprofissional e o melhoramento dos serviços de referência e contra referência. As dificuldades que impedem a realização de um diagnóstico eficaz de casos de TB estão mais relacionadas com a forma

como os serviços de saúde estão organizados para a detecção e tratamento do que os meios de diagnóstico. Além disso, é imprescindível a adoção de medidas preventivas que priorizem a Educação em Saúde e incentivem o paciente a ser protagonista de sua própria história (Villa, Paixão & Gontijo, 2007).

8. CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O sucesso no combate à tuberculose está diretamente relacionado, entre outros fatores, à acurácia do diagnóstico. Diversos estudos demonstraram que o GeneXpert tem elevada sensibilidade e especificidade, atributos indispensáveis à qualidade de um teste diagnóstico. Além disso, esse teste libera resultados em menos de duas horas, não necessita de infraestrutura laboratorial diferenciada, nem de recursos humanos com especialização em biologia molecular e nem tampouco de normas de biossegurança muito rígidas, visto que, por ser um sistema fechado não produz aerossóis de bactérias viáveis. Além de ser um teste rápido e preciso, apresenta ainda a vantagem adicional de fornecer simultaneamente dados sobre a resistência à rifampicina, que é uma das principais drogas usadas no tratamento da tuberculose.

Entre os principais achados, constatamos que o GeneXpert apresentou maior percentual de positividade para o Mtb, comparado à baciloscopia, em todos os hospitais regionais estudados. Além disso, o percentual de casos confirmados bacteriologicamente aumentou 22% em relação ao período anterior à sua implantação, sendo que o novo teste incrementou em 8,8% essas notificações.

Dessa forma, acreditamos que a principal contribuição desse estudo foi mostrar as vantagens da substituição da baciloscopia pelo GeneXpert, no contexto de saúde local, além de apontar os desafios que devem ser superados para que sua implantação produza os benefícios que dele se espera.

No entanto, entendemos que será necessário rediscutir a alocação desses equipamentos levando em consideração não só as características epidemiológicas, como também as características socioeconômicas da população usuária, visto que as populações mais pobres são, historicamente,

mais vulneráveis ao adoecimento pela tuberculose, devido às suas condições precárias de moradia, de alimentação e à dificuldade de acesso aos serviços de saúde, entre outros fatores. Além disso, é preciso considerar a viabilidade de implantação desses equipamentos na Atenção Básica que é a porta de entrada dos serviços de saúde e local ideal para se trabalhar a prevenção e a promoção da saúde que também são estratégias imprescindíveis para o sucesso no combate à tuberculose.

E por fim, entendemos que para que haja êxito no controle da tuberculose não basta apenas que o teste diagnóstico seja rápido, é necessário ainda que o acesso ao resultado seja célere e que o início ao tratamento seja oportuno. Assim sendo, para que realmente essa nova tecnologia apresente um impacto positivo nos indicadores de tuberculose do Distrito Federal algumas questões operacionais deverão ser sanadas, principalmente em relação aos sistemas e fluxos de informação, ampliando dessa forma o acesso aos benefícios proporcionados por essa promissora ferramenta diagnóstica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ardizzoni E, *et al.* 2015. Implementing the Xpert MTB/RIF Diagnostic Test for Tuberculosis and Rifampicin Resistance: Outcomes and Lessons Learned in 18 Countries. *PLOS ONE [online]* 10(12). Disponível em: <http://www.plosone.org/article/fetchObject.action?uri=info:doi/10.1371/journal.pone.0144656&representation=PDF>>. < [Acesso em dez. 2015].
- Barreira, D. & Grangeiro, A., 2007. Avaliação das estratégias de controle da tuberculose no Brasil. *Revista saúde pública [online]*, 41(Supl. 1) . Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v41s1/apresentacao.pdf>>. [Acesso em dez.2015].
- Barreto, L. B. P. F, *et al.* 2014. Utilização do *amplified Mycobacterium tuberculosis direct test* em amostras respiratórias de pacientes HIV positivos no Brasil. *J Bras Pneumol [online]*. 2014; 40(2):148-154. Disponível em: < [Use of amplified Mycobacterium tuberculosis direct test in respiratory samples from HIV-infected patients in Brazil](#)>. [Acesso em dez.2015]
- Bartholomay, P. O. 2013. *Fatores associados ao abandono de tratamento da tuberculose nos municípios considerados prioritários para o desenvolvimento das ações do programa nacional de controle da tuberculose do Brasil*. Dissertação de Mestrado. Universidade de Brasília (UnB).
- Bartholomay, P. O *et al.* 2014. Melhoria da qualidade das informações sobre tuberculose a partir do relacionamento entre bases de dados. *Cadernos de Saúde Pública*, 30(11), p.2459–2470. Disponível em : http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2014001102459. [Acesso em dez. 2015].
- Batista, V. L. K., *et al.* 2007. Nested - PCR do gene que codifica o antígeno b aplicado ao diagnóstico da tuberculose pulmonar. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [periódico na Internet]; 40(2): 212-215. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822007000200013&lng=pt. [Acesso em 23 abr. 2014].
- Boehme, C. & Nabeta, P., 2010. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *New England Journal of Medicine [online]*. 363(11), p.1005–1015. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0907847?viewType=Print&>.

[Acesso em nov.2015].

Boehme, C. C *et al.* 2011. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. *Lancet [online]*. 377(9776): 1495-505. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21507477>>. [Acesso em 30 jul. 2015].

Bombarda, S. *et al.* 2001. Imagem em tuberculose pulmonar. *J. Pneumologia [online]*. 2001, vol.27, n.6, pp. 329-340. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-35862001000600007&lng=en&nrm=iso>. [Acesso em jan. 2016].

Bowles, E. C, *et al.* 2011. Xpert MTB/RIF®, a novel automated polymerase chain reaction–based tool for the diagnosis of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis [online]*. Disponível em: <<http://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtld/2011/00000015/0000007/art00024>>. [Acesso em 30 jul. 2015].

Braga, J. & Trajman, A., 2015. Effectiveness of RHZE-FDC (fixed-dose combination) compared to RH-FDC+ Z for tuberculosis treatment in Brazil: a cohort study. *BMC infectious diseases [online]*, 15(1), p.81. Disponível em: <<http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-015-0820-4>> [Acesso em 09 dez. 2015].

Braga, J.U., 2007. Vigilância epidemiológica e o sistema de informação da tuberculose no Brasil, 2001-2003. *Revista de Saúde Pública*, 41, p.77–87. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v41s1/6494.pdf>>. [Acesso em 09 dez. 2015].

BRASIL, 2005. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Guia de vigilância epidemiológica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – 6. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2005. 816 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).*

BRASIL, 2006. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. *Plano Estratégico para o Controle da Tuberculose, Brasil 2007-2015*. Disponível em:< http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=927&Itemid=423>. [Acesso em out. 2015].

BRASIL, 2008. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias*. Disponível em : http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_laboratori_al_tuberculose.pdf. [Acesso em nov. 2015].

BRASIL. 2009. *Diário Oficial da União*. Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1010&pagina=18&data=26/10/2009>>. [Acessado em nov. 2015].

BRASIL, 2010. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso*. – 8. Ed. rev. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 444 p.: il. – (Série B. Textos Básicos de Saúde).

BRASIL, 2011. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil*. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 284 p.: il.

BRASIL, 2012. *Tuberculose no Brasil: realidade e perspectivas*. Boletim Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde/MS, 43(01). Disponível em:< <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/23/BE-2012-43--1--pag-15-19-Tuberculose-no-Brasil.pdf>>. [Acesso out.2015]

BRASIL, 2013a. *Tuberculose: alinhada com o social, afinada com a tecnologia*. Boletim Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde/MS, 44(02). Disponível em: < http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Abr/10/boletim2_2013_tb_web.pdf>. [Acesso em out. 2015].

BRASIL, 2013b. Ministério Da Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – DGITS/SCTIE. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). *Relatório n° 49. 2013*. Disponível em: < <http://www.fundacaoataulphodepaiva.com.br/wp-content/uploads/2013/03/Relatorio-XpertMTBRIF-CP5.pdf>>. [Acesso em 22. out. 2015].

BRASIL, 2014a. *Panorama da tuberculose no Brasil Indicadores epidemiológicos e operacionais*. Brasília: Ministério da Saúde. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/panorama%20tuberculose%20brasil_2014.pdf>. [Acesso em out. 2015].

BRASIL, 2014b. Ministério da Justiça. Departamento Penitenciário Nacional. *Levantamento Nacional de Informações Penitenciárias INFOPEN – junho 2014*. Disponível em < <http://www.justica.gov.br/noticias/mj-divulgara-novo-relatorio-do-infopen-nesta-terca-feira/relatorio-depen-versao-web.pdf>>. [Acesso em nov. 2015].

BRASIL, 2014c. Ministério da Saúde. Populações mais vulneráveis. Disponível em: <http://goo.gl/llwi7z>. [Acesso em jan. 2016].

BRASIL, 2014d. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Portaria Nº 1.271, de 6 de junho de 2014*. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional. Disponível em: < http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt1271_06_06_2014.html>. [Acesso em jul.2015]

BRASIL, 2014e. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Guia de Vigilância em Saúde*. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 812 p. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/27/guia-vigilancia-saude-linkado-27-11-14.pdf>>. [Acesso em jan. 2016].

BRASIL 2015a. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Série histórica do número de casos novos de tuberculose. Brasil, Regiões e Unidades Federadas de residência por ano diagnóstico (1990 a 2014)*. Disponível em: < <http://goo.gl/y5evCu>>. [Acesso em 04 nov. 2015].

BRASIL, 2015b. Ministério da Saúde. DATASUS 2015. Dados de Mortalidade. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>>. [Acesso em nov. 2015].

BRASIL, 2015c. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Série histórica da Taxa de Incidência de Tuberculose. Brasil, Regiões e Unidades Federadas de residência por ano de diagnóstico (1990 a 2014)*. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/setembro/24/taxa-incidencia-tuberculose-1999-2014-base-JUN-2015.pdf>>. [Acesso em 04 nov. 2015].

BRASIL, 2015d. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Apresentação do Programa Nacional de controle da tuberculose - CGPNCT/DEVEP. jul. 2015. Disponível em: < <http://u.saude.gov.br/images/pptx/2015/novembro/30/ciclo-tuberculose-presidios.pptx>>. [Acesso em jan. 2016].

BRASIL, 2015e. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Rede de Teste Rápido para Tuberculose no Brasil: primeiro ano da implantação [recurso eletrônico]*. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 64 p.: il. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/19/rtr-tb-15jan16-isbn-web.pdf>. [Acesso em fev. 2016]

BRASIL, 2015f. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Projeção da população de 2000 a 2030*. Disponível em: < <http://www.ibge.gov.br/estadosat/temas.php?sigla=df&tema=projecao2013>> [Acesso em fev. 2016].

BRASIL, 2016. Sistema de tratamento de medicamentos especiais em tuberculose. Disponível em:< <http://sitetb.saude.gov.br/>>. [Acesso em fev.2016].

Brunello, M.E.F. *et al.*, 2011. Áreas de vulnerabilidade para co-infecção HIV-AIDS/TB em Ribeirão Preto, SP. *Rev Saúde Pública*, 45(03), p.556–563. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-89102011000300014&script=sci_arttext. [Acesso em jan. 2016].

Cailleaux-Cezar M, 2012. Diagnóstico e tratamento da tuberculose latente. *Pulmão RJ [pdf]*, 2012; 21(1):1-3 Disponível em: http://sopsterj.com.br/profissionais/revista/2012/n_01/full.pdf [Acesso em nov. 2015].

Capone D, Capone R.B, Souza R.L.P. Diagnostico por Imagem da Tuberculose. *Pulmão RJ [pdf]*, 2012; 21(1):1-3 Disponível em: http://sopsterj.com.br/profissionais/revista/2012/n_01/full.pdf [Acesso em nov. 2015].

Carvalho, P.G.M & Barcellos, F. C. 2014. Os Objetivos de Desenvolvimento do Milênio – ODM: Uma avaliação crítica. *Sustentabilidade em Debate* [online] - Brasília, v. 5, n. 3, p. 222-244, set/dez 2014. Disponível em: < <http://periodicos.unb.br/index.php/sust/article/viewFile/11176/8976>>. [Acesso em jan.2015].

Centers for Disease Control and Prevention. 2005. Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Settings, 2005. MMWR 2005;54(No. RR-17). Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/indrr_2005.html>. [Acesso em out. 2015].

Chang, K. *et al*, 2012. Rapid and effective diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance with Xpert MTB/RIF assay: A meta-analysis. *J. Infect.* (2012). Disponível em: <http://tbevidence.org/wp-content/uploads/2012/04/Chang-J-Infect-2012.pdf>. [Acesso em nov.2015].

Conde M.B, *et al*. 2009. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol [online]*. 2009; 35 (10):1018-1048. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132009001000011. [Acesso em out. 2015].

Conde M.B, *et al*. 2011. Tuberculose pulmonar: Diagnóstico – novas técnicas. *Sociedade Brasileira de Tisiologia e Pneumologia [pdf]*. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/tuberculose_pulmonar-diagnostico-novas_tecnicas.pdf>. [Acesso em 20 out. 2015].

Conde M.B, *et al*. 2012. Editorial. *Pulmão RJ [pdf]*, 2012; 21(1):1-3 Disponível em: <http://sopsterj.com.br/profissionais/revista/2012/n_01/full.pdf>. [Acesso em out. 2015].

Cowan, J *et al*. 2016. Remote monitoring of Xpert[®] MTB/RIF testing in Mozambique: results of programmatic implementation of GxAlert, *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease [online]*. Volume 20, Number 3, 1 March 2016, pp. 335-341(7). Disponível em: <<http://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtld/2016/00000020/00000003/art00012>>. [Acesso em 9 fev.2015].

Dorman, S.E. *et al*. 2012. Performance Characteristics of the Cepheid Xpert MTB/RIF Test in a Tuberculosis Prevalence Survey. *PLOS One [online]* Disponível em:<<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0043307>>. [Acesso em out.2015].

Durovni, B., *et al*. 2014. Impact of Replacing Smear Microscopy with Xpert MTB/RIF for Diagnosing Tuberculosis in Brazil: A Stepped-Wedge Cluster-Randomized Trial. *PLOS Medicine [online]*: published 09 Dec. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25490549>>. [Acesso em 20. out. 2015].

Jamal, L. F & Moherdai, F. 2007. Tuberculose e infecção pelo HIV no Brasil: magnitude do problema e estratégias para o controle. *Rev. Saúde Pública* [online]. 2007, vol.41, suppl.1, pp. 104-110. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102007000800014&lng=en&nrm=iso. [Acesso em set. 2015].

Guimarães, R. M. *et al.* 2012. Tuberculose, HIV e pobreza: tendência temporal no Brasil, Américas e mundo. *J. bras. pneumol.* [online]. 2012, vol.38, n.4, pp. 511-517. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000400014>. [Acesso em jan.2015]

Hijjar, M. A, *et al.* 2005. Epidemiologia da tuberculose: importância no mundo, no Brasil e no Rio de Janeiro. *Pulmão RJ* [online] 2005; 14 (4): 310-314. Disponível em: http://www.sopterj.com.br/profissionais/revista/2005/n_04/08.pdf [Acesso em 09 dez.2015].

Hijjar, M.A. *et al.*, 2007. Retrospecto do controle da tuberculose no Brasil. *Rev Saúde Pública*, 41, p.50–58. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102007000800008> .>. [Acesso em out. 2015].

HSIEN-HO L. U, *et al.* 2012. The impact of new tuberculosis diagnostics on transmission: why context matters. *Bulletin of the World Health Organization* [online]. Disponível em: < <http://www.who.int/bulletin/volumes/90/10/11-101436/en/> >. [Acesso em nov. 2015].

Huf, G. & Kritski, A. 2012. Avaliação da utilidade clínica de novos testes diagnósticos em tuberculose: o papel dos ensaios clínicos pragmáticos. *J.bras. pneumol.* [online]. 2012, vol.38, n.2, pp. 237-245 . Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000200014> .>. [Acesso em jan. 2015].

Jesus, R. *et al.* 2013. Sistema gerenciador de ambiente laboratorial: relato de experiência de uma ferramenta transformadora para a gestão laboratorial e vigilância em saúde. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, Brasília, v. 22, n. 3, p. 525-529, jul./set. 2013. Disponível em: http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?pid=S1679-49742013000300018&script=sci_arttext. [Acesso em nov. 2015].

Kritski A. L & Ruffino-Neto, A. 2000. Health sector reform in Brazil: impact on tuberculosis control. *Int J Tuberc Lung Dis* [online].2000; 4: 622-26. Disponível em: < <http://goo.gl/vULPYE> >. [Acesso em out. 2015].

Laguardia, J. *et al.* 2004. Sistema de informação de agravos de notificação em saúde (Sinan): desafios no desenvolvimento de um sistema de informação em saúde. *Epidemiol. Serv. Saúde* [online], vol.13, n.3 pp. 135-146. Disponível em: <http://goo.gl/THq09R>. [Acesso em out. 2015].

Lírio, M. *et al.* 2015. Completude das fichas de notificação de Tuberculose nos municípios prioritários da Bahia para controle da doença em indivíduos com HIV/AIDS. *Ciência & Saúde Coletiva* [online], 20(4): 1143-1148, 2015 Disponível em: < http://www.scielo.org/pdf/csc/v20n4/pt_1413-8123-csc-20-04-01143.pdf>. [Acesso em jan.2016].

Maior, M. D. L *et al.* 2012. Tempo entre o início dos sintomas e o tratamento de tuberculose pulmonar em um município com elevada incidência da doença *J Bras Pneumol.* [online] 2012;38(2):202-209. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v38n2/v38n2a09.pdf>>. [Acesso em dez. 2015].

Mello, F.C.Q, 2012. Abordagem Diagnóstica da Tuberculose Pulmonar. *Pulmão RJ* [pdf], 2012; 21(1): 1-3 Disponível em: http://sopterj.com.br/profissionais/revista/2012/n_01/full.pdf [Acesso em nov. 2015].

Moutinho, I. L.D, 2011. Tuberculose: aspectos imunológicos na infecção e na doença. *Rev Med Minas Gerais* [online]. 2011; 21(1): 42-48. Disponível em: < <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-589462>>. [Acesso em jan. 2016].

Orofino, R. L. *et al.* 2012. Preditores dos desfechos do tratamento da tuberculose. *J. bras. pneumol.* [online]. vol. 38, n.1 pp. 88-97 . Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132012000100013&lng=en&nrm=iso. [Acesso em jan.2015].

Paiva, D. D. 2006. Patologia. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto* [online] 2006; 5(2): 35-39. Disponível em: http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=231. [Acesso em 25 nov. 2015].

Paixão, L. M & Gontijo, E. D. 2007. Perfil de casos de tuberculose notificados e fatores associados ao abandono, Belo Horizonte, MG. *Rev. Saúde Pública* [online]. 2007, vol.41, n.2, pp. 205-213. Disponível em:< http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102007000200006&lng=en&nrm=iso>. [Acesso em jan. 2015].

Pawlowski, A, *et al.* 2012 Tuberculosis and HIV Co-Infection. *PLoS Pathog* 8(2): e1002464. Disponível em: <http://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1002464>. [Acesso em jan.2016].

Pereira, S. M. *et al.* 2007. Vacina BCG contra tuberculose: efeito protetor e políticas de vacinação. *Rev. Saúde Pública* [online]. 2007, vol.41, suppl.1 pp. 59-66 Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102007000800009&lng=en&nrm=iso. [Acesso em set.2015].

Piller, R.V.B, 2012. Epidemiologia da Tuberculose. *Pulmão RJ* [pdf], 2012; 21(1):1-3 Disponível em: http://sopterj.com.br/profissionais/revista/2012/n_01/full.pdf [Acesso em out. 2015].

Pinheiro, R. S & Andrade, V.D.L & Oliveira, G. P. 2012. Subnotificação da tuberculose no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN): abandono primário de bacilíferos e captação de casos em outras fontes de informação usando linkage probabilístico. *Cad. Saúde Pública* [online]. 2012, vol.28, n.8, pp. 1559-1568 . Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2012000800014&lng=en&nrm=iso. [Acesso em jan. 2016].

Pio, J.E, 2012. Tuberculose e Biossegurança. *Pulmão RJ* [pdf], 2012; 21(1):1-3 Disponível em: http://sopterj.com.br/profissionais/revista/2012/n_01/full.pdf [Acesso em out. 2015].

Rabahi, M.F, 2012. Tabagismo e Tuberculose. *Pulmão RJ* [pdf], 2012; 21(1):1-3 Disponível em: http://sopterj.com.br/profissionais/revista/2012/n_01/full.pdf [Acesso em out. 2015].

RUFFINO-NETTO, A. 2002. Tuberculose: a calamidade negligenciada. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [online]. 2002, vol.35, n.1. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822002000100010&lng=en&nrm=iso>. [Acesso em dez.2015].

Sant'Anna, C.C. Diagnóstico da tuberculose na infância e na adolescência. *Pulmão RJ* [pdf], 2012; 21(1):1-3 Disponível em: http://sopterj.com.br/profissionais/revista/2012/n_01/full.pdf [Acesso em out. 2015].

San Pedro, A. & Oliveira, R. M de. 2013. Tuberculose e indicadores socioeconômicos: revisão sistemática da literatura. *Rev Panam Salud Publica* [online]. 2013, vol.33, n.4 [cited 2016-02-17], pp. 294-301 . Disponível em: <http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892013000400009&lng=en&nrm=iso>. [Acesso em out. 2015].

Santos, J. 2007. Resposta brasileira ao controle da tuberculose. *Rev. Saúde Pública* [online]. 2007, vol.41, suppl. pp. 89-93 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-9102007000800012&lng=en&nrm=iso>. [Acesso em out.2015].

Scatena, L.M. *et al.*, 2009. Dificuldades de acesso a serviços de saúde para diagnóstico de tuberculose em municípios do Brasil. *Revista de Saúde Pública*, 43(3), p.389–397. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-89102009000300001&script=sci_abstract&tlng=pt>. [Acesso em nov. 2015].

Seiscento, M. 2012. Tuberculose em Situações Especiais: HIV, Diabetes Mellitus e Insuficiência Renal. *Pulmão RJ* [pdf], 2012; 21(1): 1-3 Disponível em: http://sopterj.com.br/profissionais/revista/2012/n_01/full.pdf [Acesso em jan. 2016].

Sekadde, M. P. E *et al.* 2013. Evaluation of the Xpert MTB/RIF test for the diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis in Uganda: a cross-sectional diagnostic study. *BMC Infectious Diseases* [online]. Disponível em: <<http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-13-133>>. [Acesso em nov. 2015].

Silva, J.B da. 2004. Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica. *J. Bras. Pneumol.* [online]. 2004 June; 30 (Suppl 1): S57-S86. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132004000700003&lng=en>. [Acesso 27 nov.2015].

Siqueira, M.R. 2012. Enfoque Clínico da Tuberculose Pulmonar. *Pulmão RJ*; 21(1): 15-18. Disponível em: <http://www.sopterj.com.br/profissionais/revista/2012/n_01/04.pdf>. [Acesso em nov. 2015].

Teixeira, H. C; Abramo, C. & Munk, M. E. 2007. Diagnóstico imunológico da tuberculose: problemas e estratégias para o sucesso. *J. bras. pneumol.* [online]. 2007, vol.33, n.3 [cited 2016-02-18], pp. 323-334 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132007000300015&lng=en&nrm=iso>. [Acesso em out. 2015].

Trajman, A. *et al.* 2015. Impact on Patients' Treatment Outcomes of XpertMTB/RIF Implementation for the Diagnosis of Tuberculosis: Follow-Up of a Stepped-Wedge Randomized Clinical Trial. *PLOS Medicine* [online]. Disponível em : <<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0123252#sec011>>. [Acesso em dez.2015].

Trébucq, A. *et al.* 2011. Xpert® MTB/RIF for national tuberculosis programmes in low-income countries: when, where and how? *The Int. Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, v. 15, n.12, p. 1567–1571. Disponível em: <<http://goo.gl/XrbVGr>>. [Acesso em set. 2015].

Trindade, E. 2008. A incorporação de novas tecnologias nos serviços de saúde: o desafio da análise dos fatores em jogo. *Cad. Saúde Pública* [online]. 2008, vol.24, n.5, pp. 951-964. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2008000500002&lng=en&nrm=iso>. [Acesso em jan. 2016].

Viana, I. M. G, *et al.* 2010. Perfil epidemiológico de pacientes com baciloscopia positiva para tuberculose pulmonar. *Rev Bras Clin Med.* [online] São Paulo, 2010 nov-dez;8(6):505-8. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2010/v8n6/a1600>>. [Acesso em jan. 2016].

Villa, T. C. S *et al.* 2013. El diagnóstico oportuno de la tuberculosis en los servicios de salud de varias regiones de Brasil. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* [online]. 2013, vol.21, n.spe [cited 2016-02-17], pp. 190-198 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692013000700024&lng=en&nrm=iso>. [Acesso em out. 2015].

WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008. *Implementing the Stop TB Strategy: a handbook for national tuberculosis control programmes* [pdf]. Disponível em <http://www.who.int/tb/publications/2008/who_tbm_tb_2008_401_eng.pdf>. [Acesso em 22 out. 2015]. Geneva, 2008. 198 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010. *WHO endorses new rapid tuberculosis test. A major milestone for global TB diagnosis and care [online]*. Disponível em <http://who.int/mediacentre/news/releases/2010/tb_test_20101208/en/>. [Acesso em nov. 2015].

WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013. *Global tuberculosis Report 2013 [pdf]*. Disponível em <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf> [Acesso em 22 out. 2015]. Geneva, 2013. 306 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014a. *Xpert MTB/RIF implementation manual Technical and operational 'how-to' practical considerations*. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112469/1/9789241506700_eng.pdf?ua=1> [Acesso em 22 out. 2015]. Geneva, 2014. 54 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014b. *Global tuberculosis Report 2014 [pdf]*. 118 p. Disponível em <http://www.who.int/tb/publications/global_report/qtbr14_main_text.pdf>. [Acesso em jan.2016].

WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015a. *Global tuberculosis Report 2015 [pdf]*. 192 p. Disponível em <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf?ua=1>. [Acesso em 12 nov. 2015]. 20 ed. Geneva, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2015b. *The End TB Strategy*. Disponível em <http://www.who.int/tb/strategy/end-tb/en/>. [Acesso em nov. 2015]. Geneva, 2015. 16 p.

Anexo I – Ficha de Notificação de Tuberculose

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO		Nº		
FICHA DE NOTIFICAÇÃO / INVESTIGAÇÃO TUBERCULOSE						
CRITÉRIO LABORATORIAL - é todo caso que, independentemente da forma clínica, apresenta pelo menos uma amostra positiva de baciloscopia, ou de cultura, ou de teste rápido molecular para tuberculose. CRITÉRIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO - é todo caso que não preenche o critério de confirmação laboratorial acima descrito, mas que recebeu o diagnóstico de tuberculose ativa. Essa definição leva em consideração dados clínico-epidemiológicos associados à avaliação de outros exames complementares (como os de imagem, histológicos, entre outros).						
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação 2 - Individual		3 Data da Notificação			
	2 Agravado/doença TUBERCULOSE		Código (CID10) A16.9			
	4 UF	5 Município de Notificação	Código (IBGE)			
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	7 Data do Diagnóstico		
Notificação Individual	8 Nome do Paciente			9 Data de Nascimento		
	10 (ou) Idade <small>1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano</small>	11 Sexo <small>M - Masculino F - Feminino I - Ignorado</small>	12 Gestante <small>1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre 4- Idade gestacional ignorada 5-Não 6- Não se aplica 9- Ignorado</small>		13 Raça/Cor <small>1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9- Ignorado</small>	
	14 Escolaridade <small>0-Analfabeto 1-1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2-4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3-5ª a 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4-Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5-Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6-Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7-Educação superior incompleta 8-Educação superior completa 9-Ignorado 10- Não se aplica</small>					
	15 Número do Cartão SUS		16 Nome da mãe			
	17 UF	18 Município de Residência	Código (IBGE)	19 Distrito		
	20 Bairro		21 Logradouro (rua, avenida,...)		Código	
Dados de Residência	22 Número	23 Complemento (apto., casa, ...)		24 Geo campo 1		
	25 Geo campo 2		26 Ponto de Referência		27 CEP	
	28 (DDD) Telefone		29 Zona <small>1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado</small>	30 País (se residente fora do Brasil)		
	Dados Complementares do Caso					
	31 Nº do Prontuário		32 Tipo de Entrada <small>1 - Caso Novo 2 - Recidiva 3 - Reingresso Após Abandono 4 - Não Sabe Transferência 6 - Pós-óbito</small>			
	33 Populações Especiais <small>1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado</small>		População Privada de Liberdade <input type="checkbox"/> População em Situação de Rua		34 Beneficiário de programa de transferência de renda do governo <small>1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado</small>	
	35 Forma <small>1 - Pulmonar 2 - Extrapulmonar 3 - Pulmonar + Extrapulmonar</small>		36 Se Extrapulmonar <small>1 - Pleural 2 - Gang. Perif. 3 - Geniturinária 4 - Óssea 5 - Ocular 6 - Miliar 7 - Meningoencefálico 8 - Cutânea 9 - Laringea 10- Outra</small>			
	37 Doenças e Agravos Associados <small>1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado</small> <input type="checkbox"/> Aids <input type="checkbox"/> Alcoolismo <input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Doença Mental <input type="checkbox"/> Uso de Drogas Ilícitas <input type="checkbox"/> Tabagismo <input type="checkbox"/> Outras					
38 Baciloscopia de Escarro (diagnóstico) <small>1 - Positiva 2 - Negativa 3 - Não Realizada 4 - Não se aplica</small>		39 Radiografia do Tórax <small>1 - Suspeito 2 - Normal 3 - Outra Patologia 4 - Não Realizado</small>		40 HIV <small>1 - Positivo 3 - Em Andamento 2 - Negativo 4 - Não Realizado</small>		
41 Terapia Antirretroviral Durante o Tratamento para a TB <small>1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado</small>		42 Histopatologia <small>1 - Baar Positivo 2 - Sugestivo de TB 3 - Não Sugestivo de TB 4 - Em Andamento 5 - Não Realizado</small>				
43 Cultura <small>1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Em Andamento 4 - Não Realizado</small>		44 Teste Molecular Rápido TB (TMR-TB) <small>1 - Detectável sensível à Rifampicina 2 - Detectável Resistente à Rifampicina 3 - Não Detectável 4 - Inconclusivo 5 - Não Realizado</small>		45 Teste de Sensibilidade <small>1 - Resistente somente à Isoniazida 2 - Resistente somente à Rifampicina 3 - Resistente à Isoniazida e Rifampicina 4 - Resistente a outras drogas de 1ª linha 5 - Sensível 6 - Em andamento 7 - Não realizado</small>		
46 Data de Início do Tratamento Atual		47 Total de Contatos Identificados				
Município/Unidade de Saúde				Cód. da Unid. de Saúde		
Nome		Função	Assinatura			
Tuberculose		Sinan NET	SVS 02/10/2014			

Anexo II – Ficha de acompanhamento da Tuberculose

48	UF	49	Município de Notificação Atual	Código (IBGE)	50	N° Notificação Atual
51	Data da Notificação Atual		52	Unidade de Saúde Atual	Código	
53	UF	54	Município de Residência Atual	Código (IBGE)	55	
56		Distrito de Residência Atual		57		Bairro de Residência Atual
58						
Baciloscopias de acompanhamento (escarro) 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado 4 - Não se aplica						
<input type="checkbox"/>	1° mês	<input type="checkbox"/>	2° mês	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3° mês
<input type="checkbox"/>	4° mês	<input type="checkbox"/>	5° mês	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	6° mês
<input type="checkbox"/>	Após 6° mês					
59			Número do prontuário atual		60	
61			Tratamento Diretamente Observado (TDO) realizado		Total de contatos examinados	
62			Situação de Encerramento		63	
64			UF de transferência		65	
66			Município de transferência		Data de Encerramento	

Anexo III – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética



COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA - FEPECS/SES-DF



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do efeito da implantação do teste molecular GeneXpert MTB/RIF em indicadores selecionados da tuberculose pulmonar no Distrito Federal

Pesquisador: ELAINE FARIA MORELO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 51521315.5.0000.5553

Instituição Proponente: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal / FEPECS/ SES/ DF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.355.163

Apresentação do Projeto:

"A tuberculose (TB) continua sendo um grave problema de saúde pública, sendo a segunda causa de morte por doenças infecciosas em todo o mundo. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2012 houve 8,6 milhões casos novos de tuberculose e 1,3 milhões de mortes.

O desenvolvimento do teste GeneXpert MTB/RIF® é considerado um importante avanço, visto que a rapidez no diagnóstico e o início em tempo oportuno ao tratamento são estratégias cruciais para o sucesso nas ações de controle da tuberculose em todo o mundo. Objetivos: Avaliar o impacto da implantação de uma nova ferramenta diagnóstica (GeneXpert) nos indicadores de tuberculose pulmonar do Distrito Federal. Metodologia: Trata-se de um estudo epidemiológico observacional, retrospectivo, com utilização de dados secundários extraídos do SINAN-TB e de dados compilados pelo LACEN-DF referentes aos exames realizados nos quatro hospitais regionais onde o GeneXpert está instalado. Estima-se aproximadamente 1000 pacientes notificados como casos confirmados para tuberculose no período estudado. A análise de dados será feita pelo programa STATA

onde serão calculados, além da incidência de TB pulmonar no DF antes e depois da implantação do novo teste: a diferença de tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento, a taxa de positividade de todos os exames realizados e a proporção de casos novos com confirmação

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3325-4955

Fax: (33)3325-4955

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Secretaria de Estado de Saúde
do Distrito Federal

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - FEPECS/SES-DF



Continuação do Parecer: 1.355.163

bacteriológica, antes e depois da implantação do GeneXpert nas 4 unidades de saúde onde estão localizados os equipamentos.

Desfecho primário:

Estima-se que este estudo contribuirá para a tomada de decisão por parte dos gestores, visto que irá mensurar os resultados de curto e médio prazo, o que será uma primeira indicação do potencial efeito em indicadores de impacto, somente mensuráveis a longo prazo – e os indicadores aferidos neste projeto poderão apontar se a implantação do teste está surtindo os efeitos que se espera neste horizonte temporal.”

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o efeito da implantação de uma nova ferramenta diagnóstica (GeneXpert) nos indicadores da tuberculose pulmonar do Distrito Federal.

Objetivo Secundário:

- Comparar a incidência de tuberculose pulmonar no DF nos períodos pré e pós-implantação do teste.
- Descrever o perfil sócio demográfico e clínico/epidemiológico dos pacientes notificados e confirmados com TB pulmonar, que utilizaram as 4 unidades de saúde onde o GeneXpert foi implantado e do grupo de casos que utilizou as mesmas unidades de saúde no ano anterior à implantação do teste;
- Comparar a proporção de casos confirmados bacteriologicamente antes e depois dessa implantação;
- Comparar o tempo decorrido entre o diagnóstico e o início do tratamento, antes e depois da implantação do GeneXpert;
- Comparar o percentual de positividade para tuberculose entre todos os testes diagnósticos para tuberculose realizados nas unidades que dispõem do GeneXpert nos períodos pré e pós implantação.”

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Metodologia Proposta:

Delineamento do Estudo:

Trata-se de um estudo epidemiológico observacional, retrospectivo, com utilização de dados secundários.

População do Estudo:

Todos os pacientes notificados como casos confirmados de TB pulmonar de agosto de 2013 a

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3325-4955

Fax: (33)3325-4955

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Secretaria de Estado de Saúde
do Distrito Federal

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - FEPECS/SES-DF



Continuação do Parecer: 1.355.163

julho de 2015. Estima-se que 1000 pacientes tenham sido notificados para tuberculose nesse período.

Além disto, os dados de produção (número de exames realizados) nas 4 unidades que receberam o GeneXpert em 2014 serão analisados para aferição da taxa de positividade em cada uma das unidades. O Programa de tuberculose do Distrito Federal recebeu 4 equipamentos de GeneXpert do Ministério da Saúde que foram alocados nos hospitais regionais, das regiões administrativas Gama, Asa Norte, Taguatinga e Paranoá. Estes equipamentos entraram em funcionamento em agosto de 2014. Não há cálculo de tamanho de amostra, já que todos os casos de TB pulmonar serão contabilizados no cálculo da incidência.

Fonte de Dados:

Os dados secundários serão extraídos do SINAN-TB, sem identificação dos pacientes; de planilhas de produção consolidadas pelo Laboratório Central de Saúde Pública do Distrito Federal - LACEN-DF (contendo apenas dados agregados do número de exames realizados por cada unidade de saúde selecionada, em cada período do estudo, sem dados nominais) para envio mensal ao Ministério da Saúde; e do banco de dados populacionais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de domínio público.

Coleta de Dados:

Serão coletados:

- Os dados solicitados à Secretaria de Saúde do Distrito Federal - SES-DF, sem qualquer variável que permita a identificação dos indivíduos, ou seja, dados não nominais das notificações Compulsórias de casos confirmados de tuberculose Pulmonar, inseridos no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), no período de agosto de 2013 a julho de 2014, ou seja, antes da implantação do novo teste. Serão também coletados

através do SINAN-DF os dados não nominais das notificações compulsórias de TB após a implantação do novo teste (de agosto de 2014 a julho de 2015);

- As planilhas consolidadas com os resultados do teste para TB (rápido e baciloscopia) das 4 regionais onde as máquinas estão instaladas. Estas planilhas são elaboradas e encaminhadas mensalmente ao Programa Nacional de Controle da Tuberculose do Ministério da Saúde pela responsável da Microbiologia do Lacen, que também é a gestora estadual do GeneXpert. Estes dados são agregados, sem possibilidade de vinculação a qualquer paciente.

Nas fichas de notificação de tuberculose serão coletados:

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3325-4955

Fax: (33)3325-4955

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Secretaria de Estado de Saúde
do Distrito Federal

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - FEPECS/SES-DF



Continuação do Parecer: 1.355.163

- Dados gerais: município de residência, bairro, unidade de saúde, data da notificação, data do diagnóstico;
- Dados da notificação: sexo, idade, raça, escolaridade;
- Antecedentes Epidemiológicos: tipo de entrada (caso novo, recidiva, reingresso após abandono, transferência); número de contatos intradomiciliares.
- Dados Clínicos: Raio X de tórax, teste tuberculínico, agravos associados.
- Dados Laboratoriais: baciloscopia, cultura, GeneXpert;
- Dados do tratamento: início do tratamento e as drogas utilizadas.

Nas planilhas do Lacen serão coletados:

- Número de testes rápidos realizados por mês
- Número de baciloscopias realizadas por mês
- Número de resultados positivos pelo Gene Xpert por mês
- Número de resultados positivos pela baciloscopia por mês

Critério de Inclusão:

Notificações de pacientes confirmados com Tuberculose pulmonar, de agosto de 2013 a julho de 2015.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

"Riscos:

Trata-se de um estudo retrospectivo, no qual serão utilizados os dados da ficha de notificação de tuberculose, sem identificadores, e de planilhas com dados agregados, também sem identificação de pacientes, conforme descrito na metodologia. Como os dados recebidos estarão anonimizados não haverá possibilidade de vinculação de qualquer variável da ficha de notificação com o indivíduo. Além disso, apenas a equipe de pesquisa manipulará os dados recebidos, respeitando o sigilo e a confidencialidade.

Benefícios:

Não haverá benefícios diretos aos indivíduos da pesquisa, já que se trata de um estudo retrospectivo, porém os benefícios serão para os futuros pacientes notificados com tuberculose, já que se bem sucedida, a estratégia de utilização do novo teste possibilitará que se tenha um menor número de resultados falsos positivos comparado ao teste diagnóstico tradicional(baciloscopia), evitando dessa forma que os pacientes sejam diagnosticados e tratados equivocadamente. Além disso, a agilidade no diagnóstico com a novo teste contribui para o rompimento da cadeia de transmissão da doença, evitando o surgimento de novos casos de tuberculose."

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3325-4955

Fax: (33)3325-4955

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Secretaria de Estado de Saúde
do Distrito Federal

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - FEPECS/SES-DF



Continuação do Parecer: 1.355.183

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados adequadamente os termos

- Folha de Rosto - assinados pelos responsáveis
- Termo de concordância - assinados pelos responsáveis
- Projeto de pesquisa completo contendo cronograma da pesquisa e planilha de orçamento
- Currículo vitae dos pesquisadores, participantes da pesquisa
- TCLE - deferida a dispensa de aplicação

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_622777.pdf	26/11/2015 08:27:24		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DispensaTCLE.pdf	23/11/2015 11:27:40	WANESSA PIMENTA ROSAS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoTuberculose.docx	12/11/2015 16:03:38	WANESSA PIMENTA ROSAS	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	12/11/2015 12:30:33	WANESSA PIMENTA ROSAS	Aceito
Outros	CurriculoMauro.pdf	12/11/2015 08:54:20	WANESSA PIMENTA ROSAS	Aceito
Outros	CurriculoWanessa.pdf	11/11/2015 10:43:27	WANESSA PIMENTA ROSAS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termodeconcordancia.pdf	11/11/2015 10:11:36	WANESSA PIMENTA ROSAS	Aceito
Outros	CurriculoElaine.pdf	11/11/2015 10:10:27	WANESSA PIMENTA ROSAS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
 Bairro: ASA NORTE CEP: 70.710-904
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3325-4955 Fax: (33)3325-4955 E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Secretaria de Estado de Saúde
do Distrito Federal

COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA - FEPECS/SES-DF



Continuação do Parecer: 1.355.183

Não

BRASILIA, 08 de Dezembro de 2015

Assinado por:
Helio Bergo
(Coordenador)

Anexo IV – Tabelas A e B

Tabela A. Perfil laboratorial da população notificada com TB pulmonar em quatro hospitais regionais do Distrito Federal, de agosto de 2013 a julho de 2015.

Testes realizados	Período Pré-GX*		Período Pós-GX*	
	N	%	N	%
Baciloscopia 1ª amostra				
Positiva	60	56,1	61	61,0
Negativa	47	43,9	39	39,0
Total	107	100,0	100	100,0
Baciloscopia 2ª amostra				
Positiva	30	40,0	5	83,3
Negativa	45	60,0	1	16,7
Total	75	100,0	6	100,0
Baciloscopia outro material				
Positiva	3	30,0	0	0,0
Negativa	7	70,0	0	0,0
Total	10	100,0	0	0,0
Cultura de escarro				
Positiva	13	40,6	39	75,0
Negativa	19	59,4	13	25,0
Total	32	100,0	52	100,0
Cultura de outro material				
Positiva	2	33,3	0	0,0
Negativa	4	66,7	0	0,0
Total	6	100,0	0	0,0
Teste Molecular rápido**				
Detectável, sensível à rifampicina	0	0,0	46	80,7
Detectável, resistente à rifampicina	0	0,0	1	1,8
Não detectável	0	0,0	9	15,8
Inconclusivo	0	0,0	1	1,8
Total	0	0,0	57	100,0

Fonte: SINAN-DF

* GX: GeneXpert. Teste rápido para TB.

Tabela B. Exames complementares realizados pela população notificada com tuberculose pulmonar em quatro hospitais regionais do Distrito Federal, de agosto de 2013 a julho de 2015.

Testes realizados	Período Pré GX		Período Pós GX	
	N	%	N	%
Teste de Sensibilidade				
Resistente à isoniazida e à rifampicina	0	0,0	1	3,3
Resistente a outras drogas de 1ª linha	0	0,0	0	0,0
Sensível	5	100,0	29	96,7
Total	5	100,0	30	100,0
Raio X de tórax				
Suspeito	115	99,1	111	100,0
Normal	0	0,0	0	0,0
Outra patologia	1	0,9	0	0,0
Total	116	100,0	111	100,0
Histopatologia				
BAAR positivo	3	25,0	3	18,8
Sugestivo de TB	9	75,0	12	75,0
Não sugestivo de TB	0	0,0	1	6,3
Total	12	100,0	16	100,0
Teste tuberculínico				
Não reator	23	41,8	1	100,0
Reator fraco	5	9,1	0	0,0
Reator forte	27	49,1	0	0,0
Total	55	100,0	1	100,0
Sorologia HIV				
Positivo	8	9,9	8	9,5
Negativo	73	90,1	76	90,5
Total	81	100,0	84	100,0

Fonte: SINAN-DF

* GX: GeneXpert. Teste rápido para TB.