



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE SAÚDE COMUNITÁRIA**  
**MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA**

**MARIANA PITOMBEIRA LIBÓRIO**

**EFETIVIDADE DO ESCORE CLÍNICO NEURAL TB NO DIAGNÓSTICO  
RÁPIDO DA TUBERCULOSE PULMONAR EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA**

**FORTALEZA - CE**  
**2013**

MARIANA PITOMBEIRA LIBÓRIO

EFETIVIDADE DO ESCORE CLÍNICO NEURAL TB NO DIAGNÓSTICO RÁPIDO  
DA TUBERCULOSE PULMONAR EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Saúde Pública do Departamento de Saúde Comunitária da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para a obtenção de Título de Mestre em Saúde Pública.

Área de concentração: Epidemiologia em Doenças Transmissíveis e Não Transmissíveis.

Orientadora: Profa. Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão.

FORTALEZA - CE  
2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca de Ciências da Saúde

- 
- L672e Libório, Mariana Pitombeira.  
Efetividade do escore clínico neural TB no diagnóstico rápido da tuberculose pulmonar em serviço de referência. / Mariana Pitombeira Libório. – 2013.  
90 f. : il. color., enc. ; 30 cm.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Departamento de Saúde Comunitária, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Mestrado em Saúde Pública, Fortaleza, 2013.  
Área de Concentração: Epidemiologia em doenças transmissíveis e não transmissíveis.  
Orientação: Profa. Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão.
1. Tuberculose Pulmonar.
  2. Triagem.
  3. Diagnóstico.
  4. Questionários
- I. Título.
-

MARIANA PITOMBEIRA LIBÓRIO

EFETIVIDADE DO ESCORE CLÍNICO NEURAL TB NO DIAGNÓSTICO RÁPIDO  
DA TUBERCULOSE PULMONAR

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Saúde Pública do Departamento de Saúde Comunitária da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para a obtenção de Título de Mestre em Saúde Pública.

Área de concentração: Epidemiologia em Doenças Transmissíveis e Não Transmissíveis.

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

BANCA EXAMINADORA

---

Profa. Dra Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão (Orientadora)

Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Roberto da Justa Pires Neto

Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dra. Valéria Góes Ferreira Pinheiro

Universidade Federal do Ceará (UFC)

À vida.

## **AGRADECIMENTOS**

À Profa. Dra. Terezinha do Menino Jesus da Silva Leitão, pela orientação, incentivo e convivência.

À Fundação para o Desenvolvimento Científico e Tecnológico em Saúde (Fiotec), pelo apoio financeiro ao estudo.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superios (CAPES), pelo apoio financeiro à mestranda.

Ao Prof. Dr. Afrânio Lineu Kritski, pela coordenação do projeto.

À Dra. Pryscila Miranda, pelo acompanhamento do projeto.

Ao Prof. Dr. Roberto da Justa Pires Neto e à Profa. Dra. Valéria Góes Ferreira Pinheiro, componentes da banca, pelas colaborações e sugestões.

À Professora Rosa Maria Salani Mota, pelo indispensável trabalho de análise estatística.

Aos funcionários do laboratório e da radiologia do HSJ, pela presteza na realização de seus serviços.

Aos que fazem parte da Emergência e do Ambulatório de Micobacterioses do HSJ, pela valiosa colaboração.

Ao Serviço de Arquivos Médicos e Estatística do Hospital São José de Doenças Infecciosas pela disposição dos prontuários.

À minha família, pelos valores ensinados e pelo apreço ao conhecimento.

Aos meus amigos, pelo companheirismo e incentivo.

A todos os que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desse projeto.

“Ler e imaginar são duas das três portas principais — a curiosidade é a terceira — por onde se acede ao conhecimento das coisas. Sem antes ter aberto de par em par as portas da imaginação, da curiosidade e da leitura — não esqueçamos que quem diz leitura diz estudo—, não se vai muito longe na compreensão do mundo e de si mesmo.”

José Saramago (1922 – 2010)

## RESUMO

**Objetivos:** Principalmente nas regiões com maior carga de TB no mundo, ainda existe grande demora no recebimento dos exames diagnósticos de TB pelos pacientes. Pesquisadores da Rede Brasileira de Tuberculose desenvolveram e avaliaram o desempenho de um teste diagnóstico para TB pulmonar: escore clínico Neural TB. O objetivo desse trabalho foi avaliar a efetividade do escore clínico Neural TB no diagnóstico rápido de tuberculose pulmonar em unidade de referência.

**Métodos:** Foi realizado um ensaio clínico pragmático, que recebeu intervenção diagnóstica na segunda metade do projeto. Foram recrutados 351 pacientes com 18 anos de idade ou mais, com suspeita de TB pulmonar e aplicado o escore clínico Neural TB. Na primeira fase do estudo, os pacientes seguiram a rotina do Hospital. Na segunda fase, os pacientes tinham a coleta do escarro para baciloscopia antecipada de acordo com a classificação pelo escore clínico. Para comparação entre duas subpopulações independentes foram utilizados o teste T-Student e o teste de Mann Whitney. Os resultados foram considerados significantes para um valor de  $p < 0,05$ . Foi calculada Razão de prevalência e intervalo de confiança de 95%. A concordância entre Escore e diagnóstico de TB pulmonar foi realizada pelo Índice de Kappa.

**Resultados:** Quando comparado ao diagnóstico realizado através da baciloscopia do escarro, cultura do escarro ou diagnóstico clínico-radiológico em conjunto, o escore clínico Neural TB apresentou sensibilidade de 75,9%, especificidade de 48,8% e acurácia de 55%. O uso do escore clínico Neural TB foi capaz de diminuir o tempo entre a triagem e a leitura da lâmina por baciloscopia em 1 dia (de 3,2 para 2,6 dias;  $p < 0,001$ ). Apesar de diminuir o tempo para início do tratamento em média 4 dias com relação ao grupo *baseline* (de 8,2 para 4 dias), essa diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,166$ ).

**Conclusões:** O escore clínico pode ser uma ferramenta útil na detecção de casos de TB pulmonar. Por sua simplicidade, não necessita de equipamentos caros e complexos para sua execução. Ao ser utilizado por um profissional treinado, o questionário poderá gerar informações sobre encaminhamentos ou pedidos de exames na abordagem do paciente sintomático respiratório, ou ainda ajudar na decisão sobre início do tratamento.

**Palavras-chave:** Tuberculose pulmonar. Triagem. Diagnóstico. Questionário.

## ABSTRACT

**Objectives:** Mainly in regions with the greatest TB burden in the world, there is still a delay for patients to receive the results of the diagnostic exams. Researchers from *Rede Brasileira de Tuberculose* developed and evaluated the performance of a diagnostic test for pulmonary TB: Neural TB clinical score. The objective of the present work is to evaluate the effectiveness of the Neural TB clinical score in the rapid diagnose of pulmonary tuberculosis in a reference unit.

**Methods:** A pragmatic clinical essay with diagnostic intervention in the second half of the project was conducted. We recruited 351 patients aged 18 years or older, suspected of having pulmonary TB, and we applied the Neural TB clinical score to them. In the first phase of the essay, patients followed the routine of the Hospital. In the second phase, patients had collection of sputum samples for bacilloscopy anticipated according to their classification by the score. T-Student test and Mann Whitney test were used to compare two independent subpopulations. Results were considered significant if *p value* < 0,05. Prevalence ratio and 95% confidence interval were calculated. Kappa index was used to measure conformity between the clinical score and pulmonary TB diagnostic.

**Results:** Neural TB clinical score showed sensitivity of 75,9%, specificity of 48,8% and accuracy of 55% when compared to the diagnostic realised through sputum bacilloscopy, sputum culture or clinical-radiological diagnostic altogether. The use of Neural TB clinical score was able to reduce time between patient screening and detection of organisms in a sputum sample slide in 1 day (from 3.2 to 2.6 days;  $p < 0.001$ ). Although time until beginning the treatment was reduced 4 days in average when compared to the baseline group (from 8.2 to 4 days), this difference was not statistically significant ( $p = 0.166$ ).

**Conclusion:** The clinical score may be a useful tool for the detection of pulmonary tuberculosis cases. Because it is simple, it does not require expensive or complex equipment for its execution. As it is used by a trained professional, the questionnaire may produce information about referrals or test requests for the respiratory symptomatic patient, or even help in the decision of starting treatment.

**Keywords:** Pulmonary tuberculosis. Screening. Diagnose. Questionnaire.

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES DA DISSERTAÇÃO**

|  |    |
|--|----|
| Figura 1 - Representação esquemática de uma Rede Neural Artificial.....    | 29 |
| Figura 2 - Intervalos de tempo avaliados de acordo com fase do estudo..... | 36 |

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES DO ARTIGO**

|  |    |
|--|----|
| Figura 1 – Distribuição dos pacientes incluídos no estudo, Fortaleza – CE. Março de 2011 a Dezembro de 2012..... | 47 |
|--|----|

## LISTA DE TABELAS DA DISSERTAÇÃO

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1 - Comparação de Métodos utilizados para o Diagnóstico de Tuberculose Ativa (adaptado de Mandell; Douglas; Bennett. <i>Principles and Practices of Infectious Diseases</i> , 2010)..... | 24 |
| Tabela 2 - Estratégias Diagnósticas em cada Local de Estudo.....  | 33 |

## LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1 - Características epidemiológicas da população de estudo de acordo com a fase de estudo, Fortaleza – CE. Março de 2011 a Dezembro de 2012.....  | 48 |
| Tabela 2 - Distribuição das variáveis clínicas de acordo com a fase do estudo, Fortaleza – CE. Março de 2011 – Dezembro de 2012.....   | 49 |
| Tabela 3 - Razão de Prevalência (RP) de variáveis significativas ( $p < 0,05$ ) para Tuberculose pulmonar quando comparado com os não casos, Fortaleza-CE. Março de 2011 a dezembro de 2012..... | 50 |
| Tabela 4 - Distribuição das variáveis epidemiológicas e clínicas de acordo com a classificação pelo escore clínico Neural TB, Fortaleza – CE. Março de 2011 a Dezembro de 2012.....              | 52 |
| Tabela 5 - Análise do escore clínico Neural TB supondo prevalência de TB estimada em 22,8% (80/351), Fortaleza, CE. Março de 2011 a Dezembro de 2012.....  | 54 |
| Tabela 6 - Intervalo de tempo entre a data da triagem e desfechos de acordo com fase do estudo, Fortaleza, CE. Março de 2011 a Dezembro de 2012.....   | 54 |

|   |    |
|---|----|
| Tabela 7 - Distribuição dos casos de acordo com o critério utilizado para o diagnóstico,<br>Fortaleza - CE. Março de 2011 a Dezembro de 2012..... | 55 |
|---|----|

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|              |   |
|--------------|---|
| a.C.         | Antes de Cristo   |
| aids         | Síndrome da Imunodeficiência Adquirida  |
| ATS          | <i>American Thoracic Society</i> (Sociedade Americana do Tórax)   |
| BAAR         | Bacilo álcool-ácido resistente  |
| BCG          | Bacilo de <i>Calmette-Guérin</i>  |
| CAGE         | <i>Cut Down, Annoyed, Guilty, Eye-opener</i> (Cortar, Irritado, Culpado, Abrir o olho)                            |
| CAPES        | Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior   |
| CD           | <i>Cluster of Differentiation</i>   |
| CEP          | Comitê de Ética em Pesquisa   |
| CFP-10       | <i>Culture Filtrate Protein 10</i>  |
| CI           | Intervalo de Confiança  |
| Coppe-UFRJ   | Instituto Alberto Luis Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa de Engenharia - Universidade Federal do Rio de Janeiro |
| DOTS         | <i>Directly Observed Treatment, Short Course</i>  |
| ESAT-6       | <i>Early Secreted Antigenic Target 6</i>  |
| FDA          | <i>Food and Drug Administration</i>   |
| Fiotec       | Fundação para o Desenvolvimento Científico e Tecnológico em Saúde   |
| GAL          | Gerenciador de Ambiente Laboratorial  |
| HIV          | Vírus da Imunodeficiência Humana  |
| HSJ          | Hospital São José de Doenças Infecciosas  |
| IFN $\gamma$ | Interferon gama   |
| IGRA         | <i>Interferon-gamma Release Assay</i> (Teste de Liberação de Interferon-gama)                                     |
| ILTB         | Infecção Latente por Tuberculose  |
| LAM          | Antígeno lipoarabinomanana  |
| LJ           | Löwenstein-Jensen   |
| MDGs         | <i>Millenium Development Goals</i>  |
| MDR – TB     | Tuberculose multi-droga resistente  |
| MS           | Ministério da Saúde do Brasil   |
| OMS          | Organização Mundial de Saúde  |
| OR           | <i>Odds ratio</i> (Razão de chances)  |

|         |   |
|---------|---|
| PCR     | <i>Polymerase Chain Reaction</i> (Reação em Cadeia da Polimerase)   |
| PPD     | <i>Purified Protein Derivative</i> (Derivado Purificado de Proteína)  |
| QTF-GIT | QuantiFERON-TB <sup>®</sup> Gold In-Tube  |
| REDE-TB | Rede Brasileira de Tuberculose  |
| Rx      | Raio X  |
| SAME    | Serviço de Arquivo Médico e Estatístico   |
| SESA    | Secretaria de Saúde do Estado do Ceará  |
| SIM     | Sistema de Informação sobre Mortalidade   |
| SINAN   | Sistema de Informação de Agravos e Notificação  |
| SMS     | Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza  |
| TB      | Tuberculose   |
| TB-LAMP | <i>Tuberculosis Loop-Mediated Isothermal Amplification</i> (Amplificação Isotermal <i>Loop-Mediated</i> para Tuberculose) |
| TCLE    | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido  |
| ™       | <i>TradeMark</i> (Marca Registrada)   |
| UFC     | Universidade Federal do Ceará   |
| UFRJ    | Universidade Federal do Rio de Janeiro  |
| WHO     | <i>World Health Organization</i> (Organização Mundial de Saúde)   |

## SUMÁRIO

|  |    |
|--|----|
| <b>1. INTRODUÇÃO</b> .....                             | 13 |
| 1.1 Histórico da Doença.....                           | 13 |
| 1.2 Transmissão.....                                   | 16 |
| 1.3 Epidemiologia no Mundo.....                        | 16 |
| 1.4 Epidemiologia no Brasil.....                       | 17 |
| 1.5 Tuberculose no Ceará.....                          | 18 |
| 1.6 Tuberculose em Fortaleza.....                      | 18 |
| <b>2. DIAGNÓSTICO</b> .....                            | 18 |
| 2.1 Baciloscopia do Escarro.....                       | 20 |
| 2.2 Cultura do Escarro.....                            | 21 |
| 2.3 Amplificação de Ácidos Nucléicos.....              | 22 |
| 2.4 Testes Sorológicos.....                            | 25 |
| 2.5 Testes de Liberação de Interferon-gama.....        | 25 |
| 2.6 Pesquisa de Antígenos.....                         | 26 |
| 2.7 Métodos Não Convencionais.....                     | 27 |
| 2.8 Escores Clínicos.....                              | 27 |
| <b>3. JUSTIFICATIVA</b> .....                          | 31 |
| <b>4. OBJETIVO GERAL</b> .....                         | 32 |
| 4.1 Objetivos Específicos.....                         | 32 |
| <b>5. MATERIAL E MÉTODOS</b> .....                     | 32 |
| 5.1 Desenho do Estudo.....                             | 32 |
| 5.2 Local do Estudo.....                               | 33 |
| 5.3 População de Referência e de Estudo.....           | 34 |
| 5.4 Seleção da População.....                          | 34 |
| 5.5 Fases do Estudo.....                               | 35 |
| 5.6 Tamanho Amostral.....                              | 38 |
| 5.7 Processamento de Dados e Análise Estatística.....  | 38 |
| 5.8 Sistema Informatizado.....                         | 38 |
| 5.9 Laboratório Microbiológico.....                    | 39 |
| 5.10 Armazenamento e Arquivamento dos Registros.....   | 39 |
| 5.11 Sistemas Diagnósticos – Modelagem Matemática..... | 39 |
| <b>6. ASPECTOS ÉTICOS</b> .....                        | 41 |

|                              |    |
|------------------------------|----|
| 6.1 Riscos e Benefícios..... | 41 |
| 6.2 Confidencialidade.....   | 41 |
| 7. <b>RESULTADOS</b> .....   | 42 |
| 8. <b>REFERÊNCIAS</b> .....  | 60 |
| <b>APÊNDICES</b> .....       | 65 |
| <b>ANEXO</b> .....           | 86 |

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Histórico da Doença

O *Mycobacterium tuberculosis*, bacilo causador da tuberculose, foi descoberto pelo médico alemão Robert Koch em 1882 (KOCH, 1932). No entanto, a tuberculose tem acompanhado os seres humanos desde épocas mais remotas, como nos períodos Neolítico, pré-Colombiano e no Egito Antigo.

As evidências mais antigas de tuberculose em humanos vêm de achados de tuberculose vertebral em fósseis ósseos datados de aproximadamente 8.000 a.C. (AYVAZIAN; REICHMAN; HERSHFIELD, 1993). Um osso do período Neolítico (aproximadamente 5.000 a.C), achado na região de Heidelberg, sudoeste da Alemanha, também mostrou evidência de acometimento por tuberculose (HERZOG, 1998). Datada de aproximadamente 700 a.C, uma múmia de criança Inca apresentava abscesso de psoas, que permitiu documentação bacteriológica de um caso de tuberculose vertebral, a partir da presença de bacilos álcool-ácido resistente em esfregaço do abscesso (DUBOS; DUBOS, 1952) (DUBOS, 1982). No Egito Antigo, as múmias com achados compatíveis com tuberculose óssea datam de tempos tão remotos quanto 3.000 a.C. (ZINK *et al.*, 2003).

Apesar do longo convívio do ser humano com esse patógeno, a tuberculose (TB) veio a tornar-se um importante problema de saúde pública a partir da Revolução Industrial. Naquela época, devido à conjuntura sócio-econômica, os artesãos e as pequenas manufaturas começaram a falir e muitos passaram a ser operários de fábricas. Os camponeses também foram empurrados para os centros urbanos à procura de emprego. Com o êxodo rural e o barateamento da mão de obra, houve aumento da pobreza e piora das condições sanitárias e alimentares, e os aglomerados populacionais forneceram um cenário favorável para sua transmissão por meio de aerossóis. Nos séculos 17 e 18, quando ainda não se conhecia o agente causador da doença e não havia terapia eficaz, um quarto das mortes em adultos na Europa foi causado pela tuberculose, que ficou conhecida como a “Grande Praga Branca” (MANDELL; DOUGLAS JR; BENNETT, 2010).

A possibilidade de diagnóstico da tuberculose teve início em 1882, com a descoberta de Robert Koch utilizando colorações e compostos químicos especiais (água destilada, azul de metileno, hidróxido de potássio, Solução de Vesúvio, álcool, óleo de cravo, bálsamo do Canadá) em microscopia ótica e um meio de cultura (a partir de sangue de vaca ou de ovelha) que permitisse seu crescimento, ambos desenvolvidos por ele (KOCH, 1932).

Posteriormente, o próprio Koch criou a prova tuberculínica, inicialmente pensada para o tratamento da doença, utilizando extratos de glicerol de culturas líquidas do bacilo da tuberculose. Mesmo após ter sido mostrado que não havia efeito terapêutico com seu uso, sua criação lhe rendeu o Prêmio Nobel de 1905, devido à enorme importância da prova tuberculínica em identificar indivíduos infectados com TB (SAKULA, 1983).

Outra contribuição igualmente importante para o diagnóstico de tuberculose veio em 1895 através dos avanços da física na descoberta dos Raios-X pelo físico alemão Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923) (FORCHEL, 1981).

Na metade do século 19, a tuberculose passou a ser tratada colocando-se o paciente em um ambiente onde não houvesse doentes e com clima agradável, acreditando-se que a doença iria curar-se por si própria. Iniciava-se, assim, a época dos sanatórios, que adotavam a conduta de repouso rigoroso, associado aos climas de montanha e marítimos, exposição ao sol e boa alimentação para alcançar a cura. Com resultados não muito satisfatórios a longo prazo, os sanatórios foram gradualmente substituídos pela chamada “terapia de colapso”: pneumotórax (injeção de ar no espaço pleural) e/ou toracoplastia (ressecção parcial unilateral de uma costela para diminuir o volume da cavidade torácica) com o intuito de fechar uma cavidade pulmonar deixada pela doença (HERZOG, 1998).

Em meados de 1920, compostos de ouro foram introduzidos no tratamento da tuberculose, baseado nos achados de Robert Koch que o cianeto de ouro era efetivo contra o *Mycobacterium tuberculosis* em culturas, mas não em animais experimentalmente infectados. Com o uso em humanos, viu-se que a toxicidade superava os benefícios terapêuticos alegados, o que resultou no desuso pouco antes da introdução do tratamento com estreptomicina (BENEDEK, 2004).

O tratamento utilizando fármacos teve início em 1946, com a demonstração da eficácia da estreptomicina pelo microbiologista russo naturalizado norte-americano Selman Abraham Waksman e por seu aluno Albert Shatz, que haviam descoberto a droga em 1943 a partir do fungo *Streptomyces griseus* (WAKSMAN, 1944). Essa descoberta rendeu a Waksman o Prêmio Nobel em Fisiologia ou Medicina de 1952, e em 1964 a estreptomicina foi listada como uma das 10 patentes que moldaram o mundo (Selman A. Waksman - *Biography*).

A isoniazida foi descoberta em 1912, por dois químicos de Praga: Hans Meyer e Joseph Mally, mas passou a ser utilizada para o tratamento da tuberculose apenas a partir de 1952 (PALOMINO; LEAO; RITACCO, 2007).

Em 1957, foi descoberto que o fungo *Streptomyces mediterranei* produzia um novo antibiótico, chamado Rifamicina. Após dois anos de tentativas, o laboratório suíço CIBA (*Chemische Industrie Basel* – Indústrias Químicas Basel) obteve um composto semi-sintético mais estável: a rifampicina (PALOMINO; LEÃO; RITACCO, 2007). Esta droga foi introduzida em ensaios clínicos em tuberculose em 1967 (MANDELL; DOUGLAS JR; BENNETT, 2010).

O etambutol foi descoberto em 1961 entre compostos sintéticos avaliados para atividade antituberculosa. Outras drogas com atividade antituberculosa descobertas depois foram pirazinamida, ciclosserina e etionamida (MANDELL; DOUGLAS JR; BENNETT, 2010).

Atualmente são consideradas de primeira linha para o tratamento da tuberculose a rifampicina, a isoniazida, a pirazinamida, o etambutol e as rifamicinas rifabutina e rifapentina (a última não disponível no Brasil). As drogas de segunda linha são estreptomicina, quinolonas (levofloxacina, ofloxacina, ciprofloxacina, moxifloxacina), etionamida, ciclosserina, terizidona, capreomicina, kanamicina, amicacina, ácido para-aminossalicílico, morfazinamida, clofazimina e tiossemicarbazona (MS, 2002).

Inicialmente tratada com monoterapia com estreptomicina, logo se verificou que a utilização de apenas um fármaco levava rapidamente à falha no tratamento como consequência do desenvolvimento de resistência à droga (PFUETZE *et al.*, 1955). Além do advento de novas drogas, a descoberta da importância da associação de drogas para o adequado tratamento da tuberculose fez com que o tratamento passasse de 2 anos de duração quando era feito somente com isoniazida, para 6 meses quando feito com associação de rifampicina, isoniazida e pirazinamida, instituída na década de 60 (PALOMINO; LEAO; RITACCO, 2007).

## 1.2 Transmissão

Mesmo sendo uma doença curável, o processo de transmissão e propagação da TB não foi interrompido de maneira definitiva, notadamente em países em desenvolvimento. A transmissão da TB tem sido apontada como um dos principais fatores de perpetuação da doença no planeta, associada a fatores como a desigualdade social, o advento da aids e o envelhecimento da população (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010). Mais especificamente no Brasil, além dos fatores anteriormente citados, a presença de resistência à rifampicina /isoniazida, a falta de priorização do problema por parte das autoridades sanitárias locais, a baixa condição sócio econômica da população (desnutrição, habitações precárias, falta de saneamento básico e destino inadequado do lixo, carência de escolaridade e ausência de lazer, desqualificação profissional e desemprego), apontam para um cenário desafiador (LIMA *et al.*, 2001).

## 1.3 Epidemiologia no Mundo

Em 2011, houve 8,7 milhões (variação de 8,3 – 9 milhões) de casos incidentes de tuberculose no mundo, o que equivale a 125 casos por 100.000 habitantes. Destes casos incidentes, 1 - 1,2 milhão (12-14%) foram entre pessoas vivendo com HIV, quantidade semelhante à observada em 2010. Houve uma prevalência estimada de 12 milhões de casos (variação de 10 – 13 milhões) de tuberculose em 2011, o que equivale a 170 casos por 100.000 habitantes. A taxa de prevalência caiu 36% globalmente desde 1990 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

Com relação à mortalidade, houve 990.000 (variação de 0,84 – 1,1 milhão) mortes por tuberculose entre pessoas HIV-negativas, o que equivale a 14 mortes por 100.000 habitantes e um adicional de 0,43 milhões (variação de 0,40 - 0,46 milhão) de mortes em HIV-positivos. Portanto, aproximadamente 1,4 milhão de pessoas (variação de 1,3 – 1,6 milhão) morreram por tuberculose em 2011, com uma proporção maior de pessoas HIV-positivas do que nos anos anteriores (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

Importantes constatações em nível mundial são: o número absoluto de casos de tuberculose tem caído desde 2006, as taxas de incidência de tuberculose tem caído desde 2002 (dois anos antes do que o previsto), estimativas do número de mortes por tuberculose a cada ano tem decrescido, tendo caído globalmente em mais de um terço desde 1990, exceto em mortes entre portadores de HIV (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

Vinte e dois países considerados de alta carga para tuberculose são responsáveis por 82% dos casos notificados no mundo. Esses países são (em ordem crescente de prevalência): Uganda, Zimbábue, Tanzânia, Brasil, Afeganistão, Tailândia, Cambodia, Quênia, Moçambique, Rússia, Etiópia, Mianmar, Nigéria, Vietnam, República Democrática do Congo, África do Sul, Filipinas, Bangladesh, Paquistão, Indonésia, China e Índia.

#### **1.4 Epidemiologia no Brasil**

O Brasil ocupa o 19º lugar entre os 22 países responsáveis por 82% do total de casos de TB no mundo, apresentando incidência em 2011 de 83.000, com prevalência de 91.000 casos e 5.600 óbitos por tuberculose excluindo os casos de coinfeção com HIV, o que equivale à taxa de mortalidade de 2,9 por 100.000 habitantes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

Dados do Ministério da Saúde do Brasil (MS) mostram que houve 86.658 casos confirmados de tuberculose em todo o Brasil em 2011 e que a taxa de mortalidade foi de 2,5 óbitos por 100.000 habitantes. (BRASIL. Ministério da Saúde/SINAN, 2012) Em 2011, a taxa de incidência foi 36 casos por 100.000 habitantes, representando uma queda de 15,9% quando comparado a 2001, ano que apresentou taxa de incidência de 42,8 casos por 100.000 habitantes (BRASIL. Ministério da Saúde, 2012).

Entre as doenças infecciosas, a tuberculose é a 7ª causa de gastos com internação no Sistema Único de Saúde (SUS). A região com maior incidência é a Norte, com 48,24 casos por 100.00 habitantes, seguida pelo Sudeste, com 45,54, o Nordeste, com 43,09, o Sul, com 30,37, e, por último, o Centro-Oeste, com 27,92. Em relação à população geral, os grupos que se encontram mais vulneráveis são os indígenas, com incidência 4 vezes maior, as pessoas vivendo com HIV/AIDS, 30 vezes maior, os presidiários, 40 vezes maior, e os moradores de rua, com incidência 60 vezes maior (BRASIL. Ministério da Saúde, 2008).

A tuberculose é, atualmente, a primeira causa de morte nos pacientes com aids no Brasil.

As taxas de sucesso de tratamentos iniciados em 2008, no Brasil, foram: 71% para casos novos pulmonares com baciloscopia positiva, 66% para casos novos pulmonares com baciloscopia negativa e extrapulmonares, 50% para casos de retratamento. Quando se analisam as populações soropositivas para o HIV, em 2008, o percentual de cura de casos novos foi de 51,3%, bem menor do que dentre as soronegativas, que foi de 81,3% (BRASIL, Ministério da Saúde/SINAN, 2011).

### **1.5 Tuberculose no Ceará**

No Ceará, foram notificados 4.257 casos de tuberculose em 2011. A taxa de incidência é de 41,88 casos por 100.000 habitantes, o que representa o estado com a 7ª maior incidência do país, ficando atrás de Rio de Janeiro, Amazonas, Pernambuco, Pará, Rio Grande do Sul e Acre, em ordem decrescente de incidência (BRASIL, Ministério da Saúde/SINAN, 2011).

Ainda segundo a Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, 7,9% é a taxa de abandono de tratamento no Ceará, quando o aceitável pela Organização Mundial de Saúde (OMS) é de 5%. O percentual de cura em 2011 foi de aproximadamente 62% (BRASIL, Ministério da Saúde/SINAN, 2011).

### **1.6 Tuberculose em Fortaleza**

Em Fortaleza foram registrados 1.777 casos novos de tuberculose em 2011, com índice de abandono de tratamento de 6% (SMS, 2011). Fortaleza tem a 8ª maior incidência de tuberculose entre as capitais do país, tendo à sua frente Porto Alegre, Recife, Belém, Rio de Janeiro, Manaus, Cuiabá, Salvador, em ordem decrescente de casos. A taxa de incidência é 65 casos por 100.000 habitantes, pouco acima da taxa de incidência do país, que é 62 casos novos por 100.000 habitantes ((BRASIL, Ministério da Saúde/SINAN, 2011). No entanto, a mortalidade é a 4ª maior entre as capitais (5,3 óbitos por 100.000 habitantes), superior à média nacional, que é 2,5 óbitos por 100.000 habitantes (BRASIL. Ministério da Saúde/SIM, 2011).

## **2 DIAGNÓSTICO**

Diagnóstico precoce e tratamento adequado de tuberculose multidroga resistente são os principais desafios na atualidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

No Brasil, em 2011, os casos novos com baciloscopia positiva representaram 55% do total (39.267 casos) e os com baciloscopia negativa ou desconhecida 18% e 13%, respectivamente (13.021 e 9.123 casos) (BRASIL. Ministério da Saúde/SINAN, 2012).

Com relação ao diagnóstico, em 2009, 36% dos países reportados tinham capacidade insuficiente de laboratório, sendo que 7 deles estão entre os 22 países com alta carga mundial de tuberculose (<1 laboratório de baciloscopia por 100.000 habitantes). Dos 27

países com alta carga de tuberculose multidroga resistente (MDR-TB), 12 apresentavam recursos laboratoriais insuficientes para realizar testes de suscetibilidade a drogas (< 1 laboratório de Teste de Suscetibilidade a Drogas por 10 milhões de habitantes). Testes de suscetibilidade a drogas de segunda linha não estavam disponíveis em 47 países e territórios.

Dos pacientes com TB que iniciaram o tratamento em 2008 em todo o mundo, 86% dos casos novos pulmonares com baciloscopia positiva completaram o tratamento com sucesso, sendo que nos casos novos pulmonares com baciloscopia negativa e TB extrapulmonar, este número foi de 84%. Em nível mundial, 71% dos casos de retratamento obtiveram sucesso (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

Em 1993 a OMS declarou a tuberculose uma emergência em saúde pública global. Em 1995 a OMS desenvolveu a estratégia DOTS (*Directly Observed Treatment, short-course*), um pacote de cinco medidas compreendendo compromisso político, diagnóstico utilizando microscopia do escarro, fornecimento regular de drogas de primeira linha para tuberculose, tratamento de curta duração e um sistema padrão para registro por programas nacionais de controle da tuberculose do número de casos detectados e dos desfechos do tratamento.

Atualmente a abordagem para cuidado e controle da tuberculose chama-se estratégia *Stop TB*, lançada em 2006. Esta estratégia está ligada a novas metas globais de redução de casos e mortes por TB que foram estabelecidas para 2015 como parte dos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (*Millennium Development Goals* - MDGs). Os objetivos são queda na incidência de tuberculose até 2015 e redução pela metade da prevalência e taxas de mortalidade quando comparados com números de 1990.

Os outros componentes da estratégia *Stop TB* ressaltam a necessidade de enfrentar o desafio de TB resistente a drogas e da coinfeção TB/HIV, a importância de engajar todos os profissionais da área de saúde no cuidado e no controle da tuberculose e na contribuição para o fortalecimento dos sistemas de saúde, o papel da comunidade e dos pacientes com tuberculose, o papel fundamental da pesquisa e desenvolvimento de novos métodos diagnósticos, novas drogas e novas vacinas. Entretanto, mesmo com a adoção dessa estratégia, a incidência de TB manteve-se elevada.

Um dos fatores primordiais para o surgimento de novos casos é o tempo durante o qual o paciente portador de TB pulmonar mantém a cadeia de transmissibilidade. Para quebrar essa cadeia, é fundamental que o diagnóstico ocorra de forma oportuna e que o tratamento adequado seja prontamente instituído.

## 2.1 Baciloscopia do Escarro

Um dos exames mais utilizados para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em países em desenvolvimento é a baciloscopia do escarro (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012), feita utilizando-se a coloração de Ziehl–Neelsen. Primeiramente descrita por dois alemães, o bacteriologista Franz Ziehl (1859 - 1926) e Friedrich Neelsen (1854 - 1898), patologista, essa coloração identifica organismos álcool-ácido resistentes. A sensibilidade desse método é de aproximadamente 60 - 70%, com queda significativa em pacientes com a forma não-cavitária e em portadores de HIV. (APERS *et al.*, 2003) A sensibilidade do método aumenta em 10% com a coleta de uma segunda amostra e 2% com uma terceira. (MASE *et al.*, 2007) A pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) no escarro fornece uma estimativa do número de bacilos sendo excretados e, portanto, da infectividade do paciente (> 5.000 bacilos por mililitro de escarro devem usualmente estar presentes para que o resultado seja positivo). Já a cultura consegue detectar tão pouco quanto 10 bacilos por mililitro de escarro (DUNLAP, 2000).

Dois desvantagens pesam mais do que o pequeno aumento da sensibilidade obtido com a terceira amostra: 1) aumento na carga de trabalho do laboratório que pode reduzir a acurácia dos resultados, com maior número de falso-positivos e falso-negativos (DUJARDIN *et al.*, 1997), e 2) maior custo para o paciente devido ao aumento do número de visitas ao centro de saúde.

Um estudo em Malawi (África) reportou 15% de abandono de casos positivos à baciloscopia entre a coleta de escarro e o tratamento (SQUIRE *et al.*, 2005).

Na Etiópia (África), 243 pacientes suspeitos de TB pulmonar forneceram duas amostras de escarro no mesmo dia (1 hora de intervalo entre coleta de amostras), seguido pelo método padrão da amostra na manhã do dia seguinte. Dos 52 pacientes diagnosticados com tuberculose através da microscopia do escarro, 49/52 (94%) foram detectados pelos escarros no mesmo dia e 51/52 (98%) foram detectados pelo método padrão (CAMBANIS *et al.*, 2006).

O Ministério da Saúde do Brasil recomenda que a baciloscopia do escarro deva ser realizada em, no mínimo, duas amostras: uma por ocasião da primeira consulta e outra, independentemente do resultado da primeira, na manhã do dia seguinte, preferencialmente ao despertar. Nos casos em que há indícios clínicos e radiológicos de suspeita de TB e as duas amostras de diagnóstico apresentem resultado negativo, podem ser solicitadas amostras adicionais (BRASIL. Ministério da Saúde, 2011).

Felizmente, o achado de BAAR na microscopia do escarro em locais com alta carga de TB é altamente específico (TOMAN, 2004).

## 2.2 Cultura do Escarro

A cultura é o padrão ouro para o diagnóstico de tuberculose. Requer apenas 10 – 100 microorganismos para detectar *M. tuberculosis* e tem sensibilidade de 80% a 93%, com especificidade de 98% (ATS, 2000). Nos casos pulmonares com baciloscopia negativa, a cultura do escarro pode aumentar em até 30% o diagnóstico bacteriológico da doença (MS, 2011). Além de aumentar a sensibilidade para o diagnóstico de TB, a cultura permite identificação da espécie, realização de testes de sensibilidade a drogas e genotipagem.

A cultura para micobactérias é realizada em meio sólido com base de ovo chamado Löwenstein-Jensen (LJ) e está indicada apenas em casos clínicos selecionados (casos de falência ao tratamento, pacientes com baciloscopia negativa persistente, formas extrapulmonares, casos de retratamento, infecção pelo vírus HIV, suspeitos de resistência, populações com difícil abordagem subsequente – indígenas; populações vulneráveis – detentos, profissionais da área de saúde, moradores de rua e populações institucionalizadas em albergues, hospitais psiquiátricos e asilos) (BRASIL. Ministério da Saúde, 2011).

O maior problema da cultura em LJ é o longo tempo de incubação (2 a 8 semanas), sendo que o teste de sensibilidade antimicrobiana é realizado a partir da cultura e não do espécime clínico. Outro meio sólido recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil é o Ogawa-Kudoh, recomendado para a utilização nos laboratórios de menor complexidade porque não requer o uso de centrífuga. Também tem como limitação o tempo do resultado: 2 a 8 semanas.

Outros meios de cultura existentes são o Middlebrook 7H11 (base sólida de Agar) e Middlebrook 7H12 (meio líquido). O primeiro é método de detecção de referência, como o LJ. O segundo, apesar de oferecer resultados mais rápidos (1 a 3 semanas de incubação para detecção de microorganismos), não permite o exame morfológico da colônia, não detecta culturas mistas, nem quantifica o crescimento de colônias, além do que algumas cepas de micobactérias só crescem em meio sólido. Por esses motivos, meios de cultura líquidos e sólidos devem ser utilizados em conjunto (HALE; PFYFFER; SALFINGER, 2001).

O BACTEC™ MGIT™ 960 Mycobacterial Detection System (Becton, Dickinson and Company. Sparks, MD, EUA) é um sistema automatizado que utiliza meio de cultura

líquido que detecta crescimento em 1 a 3 semanas a partir da detecção de produção de CO<sub>2</sub> ou consumo de O<sub>2</sub> através de método fluorimétrico. (BACTEC™ MGIT™ 960 Mycobacterial Detection System) Esse método representa um avanço frente aos exames anteriores pelo menor tempo de diagnóstico, no entanto é pouco acessível aos países subdesenvolvidos, responsáveis pelo maior número de casos no mundo.

### 2.3 Amplificação de Ácidos Nucleicos

Ensaio baseado na amplificação de ácidos nucleicos são outra técnica para a detecção direta do *Mycobacterium tuberculosis* em espécimes clínicos. Exemplos de testes deste tipo para o diagnóstico de tuberculose pulmonar são o *Amplified M. tuberculosis Direct Test* (Gen-Probe, San Diego, CA) e o *AMPLICOR M. tuberculosis Test* (Roche Diagnostic Systems, Basel, Switzerland). A sensibilidade dos testes de amplificação de ácido nucleico é intermediária entre a baciloscopia e a cultura. Para amostras positivas à baciloscopia, a sensibilidade e a especificidade desses testes excedem 95%. Para amostras negativas à baciloscopia, a sensibilidade varia de 40% a 77% e a especificidade permanece acima de 95% (BARNES, 1997).

O PCR (*Polimerase Chain Reactor* – Reação em Cadeia de Polimerase) multiplex chamado GenoType® MTBDRplus (Hain LifeScience), capaz de simultaneamente detectar as mutações mais importantes que conferem resistência na TB: a rifampicina e isoniazida, e fornece resultado no prazo de 1 a 2 dias. O teste pode ser realizado em culturas ou diretamente na baciloscopia positiva, mas exige infra-estrutura laboratorial sofisticada para a amplificação de DNA e hibridização de ácidos nucleicos.

Testes de amplificação de ácidos nucleicos exigem aderência estrita às boas práticas de laboratório e uso de reagentes de referência. Em um estudo, 20 amostras de escarro cegas foram enviadas a laboratórios em 21 países diferentes (Japão, Coréia, EUA, Zâmbia, França, Noruega, Índia, Holanda, Inglaterra, Portugal, Dinamarca, Suíça, Bélgica, Alemanha, Tailândia, Itália, Finlândia, Suécia, Paquistão, Malásia, África do Sul). Apenas cinco (16%) dos 30 laboratórios identificaram corretamente a presença ou ausência de ácido nucleico de micobactéria em todas as 20 amostras e 17 (57%) reportaram resultados falso-positivos (NOORDHOEK; VAN EMBDEN; KOLK, 1996).

Por esse motivo, um novo teste de amplificação de ácido nucleico tem se mostrado promissor. Chama-se Cepheid Gene Xpert System's MTB/RIF (Sunnyvale, CA). É um processador de escarro que não necessita de laboratório nem de pessoal especializado em

biologia molecular e utiliza sistema de Reação em Cadeia de Polimerase (*Polimerase Chain Reaction* – PCR) para simultaneamente detectar presença de *Mycobacterium tuberculosis* e resistência à rifampicina em apenas 2 horas. A resistência à rifampicina é estabelecida a partir da detecção de mutações na região 81-bp de determinação de resistência à rifampicina do gene *rpoB*, a qual ocorre em 95% a 98% de todas as cepas resistentes à rifampicina e que são quase invariavelmente ausentes em cepas sensíveis. Em um estudo de validação com 107 amostras de escarro de casos suspeitos de tuberculose no Vietnã, foram detectados 29/29 (100%) casos com baciloscopia e cultura positivas e 33/39 (84,6%) além de 38/53 (71,7%) casos com baciloscopia e cultura positivas, cultura determinada por crescimento em meio sólido ou em ambos meios sólido e líquido, respectivamente. *M. tuberculosis* não foi detectado em 25/25 (100%) das amostras com cultura negativa. Outro estudo, com 64 escarros com baciloscopia e cultura positivas de casos de retratamento de tuberculose em Uganda, detectou 63/64 (98,4%) casos com cultura positiva e 9/9 (100%) casos de resistência à rifampicina. Resistência à rifampicina foi excluída em 54/55 (98,2%) casos suscetíveis (HELB *et al.*, 2010).

Outro teste bastante promissor chama-se TB-LAMP (Eiken Chemical Co. Japão), lançado em 2013 e em fase de testes. Trata-se de um teste manual baseado em amplificação isothermal *loop-mediated* (*Loop-Mediated Isothermal Amplification* - LAMP). É um teste rápido (15 – 40 minutos), isothermal (necessita apenas de um bloco de calor), robusto para inibidores e condições de reações que usualmente afetam de forma adversa métodos de PCR, resultado pode ser lido a olho nu. Estudos de validação patrocinados pela indústria envolvendo 1061 pacientes em laboratórios de referência no Vietnã, África do Sul, Peru e Brasil mostraram detecção de quase 97% de pacientes escarro positivo/cultura positiva e 53% de escarro negativo/cultura positiva (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013).

Tabela 1 – Comparação de Métodos utilizados para o Diagnóstico de Tuberculose Ativa

| Método  | Vantagens   | Limitações   |
|---|---|--|
| Baciloscopia do escarro (Ziehl – Neelsen)                                 | Resultado no mesmo dia, tecnologia simples, baixo custo   | Menos sensível do que a cultura, requer pelo menos 10.000 bactérias/mL, não distingue <i>M. tuberculosis</i> de outras micobactérias                                       |
| Cultura em meio sólido (Lowenstein-Jensen ou Middlebrook)                 | Padrão ouro para isolamento de <i>M. tuberculosis</i> , mostra morfologia da colônia, detecta infecção mista, permite quantificação do crescimento, fornece microorganismo para identificação da espécie, cepa e teste de suscetibilidade     | Crescimento visível demora de 3 – 8 semanas  |
| Cultura em meio líquido   | Sensibilidade e especificidade semelhantes ao meio sólido, menor carga de trabalho devido ao sistema automatizado, fornece microorganismo para identificação da espécie, cepa e teste de sensibilidade, crescimento detectável em 7 – 21 dias | Não mostra morfologia da colônia, não detecta culturas mistas, não quantifica crescimento  |
| Amplificação de Ácidos Nucleicos (p.ex., reação em cadeia de polimerase ) | Resultados no mesmo dia, sensibilidade intermediária entre baciloscopia e cultura, identifica microorganismos do complexo <i>M. tuberculosis</i>  | Requer técnicas avançadas de laboratório, não distingue micobactérias vivas de mortas, cultura é necessária para identificação de espécie, cepa e teste de suscetibilidade |

Fonte: (Adaptado de Mandell; Douglas; Bennett. *Principles and Practices of Infectious Diseases*,

2010)

## 2.4 Testes Sorológicos

Testes sorológicos para tuberculose detectam anticorpos do sistema imune humoral que reconhecem antígenos do *Mycobacterium tuberculosis*.

Existem pelo menos 18 desses testes disponíveis comercialmente no mundo, sendo o mais comumente avaliado na literatura o teste anda-TB IgG<sup>®</sup> (Ensaio imunoenzimático para detecção de anticorpos anti-micobacteria IgA, IgG ou IgM em fluidos corporais humanos).

No entanto, em julho de 2011, a OMS lançou um documento orientando os países a banirem o uso de testes sorológicos para diagnóstico de tuberculose doença, descrevendo os resultados desses testes como sem acurácia e um risco para a saúde dos pacientes, pois fornecem estimativas inconsistentes e imprecisas. A recomendação não se aplica, porém, ao uso de testes sorológicos para diagnóstico de infecção latente por tuberculose (WHO, 2011a)

## 2.5 Testes de Liberação de Interferon-gama

Testes que utilizam a aferição da liberação de INF $\gamma$  por linfócitos T de memória previamente sensibilizados por antígenos são denominados Testes de Liberação de Interferon-gama (IGRA – *Interferon-gama Release Assays*).

Os antígenos mais comumente testados são *Early Secreted Antigenic Target 6* (ESAT-6) e *Culture Filtrate Protein 10* (CFP-10), presentes apenas em micobactérias do complexo *M. tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*) e em *Mycobacterium szulgai*, *Mycobacterium marinum* e *Mycobacterium kansasii* (LALVANI; PAREEK, 2010).

O primeiro teste, aprovado em 2005 por *Food and Drug Administration* (FDA), foi o QuantiFERON-TB<sup>®</sup> (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Austrália). É um teste diagnóstico *in vitro* que utiliza sangue total e baseia-se na quantificação da produção de interferon  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) por linfócitos de indivíduos previamente infectados por micobactérias do complexo *M. tuberculosis* mas não diferencia tuberculose ativa de infecção latente por tuberculose.

O T-SPOT TB<sup>®</sup> (Oxford Immunotec, Oxford, Inglaterra) foi aprovado pelo FDA em 2008. É um teste diagnóstico *in vitro* que mede antígenos de células T específicos para

*Mycobacterium tuberculosis*. Foi desenvolvido para diagnosticar infecção latente e doença em humanos.

Ambos os testes necessitam de equipamentos especiais e laboratórios de médio a grande porte.

Em 2011 a OMS lançou um documento não recomendando a utilização comercial de Testes de Liberação de Interferon Gama como intervenção em saúde pública para detectar infecção latente por tuberculose em países de baixa e média renda. As conclusões do documento são de que há dados insuficientes e evidência de baixa qualidade na performance dos IGRAs nesses países, IGRAs e PPD não predizem de forma acurada o risco de pessoas infectadas desenvolverem tuberculose ativa, nem IGRAs nem o PPD devem ser utilizados para o diagnóstico de tuberculose ativa, IGRAs são mais caros e tecnicamente complexos do que o PPD, portanto substituir PPD por IGRAs como intervenção em saúde pública em locais com poucos recursos não é recomendado (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011b).

Em trabalho de 2012 realizado em dois serviços de referência para tuberculose no Estado do Ceará, nordeste do Brasil, portadores de HIV tiveram o desempenho do PPD e do QuantiFERON-TB® Gold In-Tube (QTF-GIT) avaliados para a investigação de infecção latente por tuberculose (ILTB). Houve diagnóstico de ILTB em 25,3% dos pacientes de acordo com o PPD e em 6,7% pelo QTF-GIT, sugerindo-se o uso de ambos os testes de forma complementar para aumentar a chance de diagnóstico de ILTB e diminuir os riscos de progressão da doença (HERZER, 2012).

## **2.6 Pesquisa de Antígenos**

Outra opção diagnóstica é a pesquisa de antígeno lipoarabinomanana (LAM) na urina de pacientes com tuberculose pulmonar ou extrapulmonar (Alere Determine™ TB LAM Ag test). O teste é simples e rápido, feito através de fita, que em contato com a urina do paciente acusa ou não a presença do antígeno em apenas 30 minutos, sem necessidade de laboratório.

No entanto, essa opção é específica para pacientes infectados com HIV, pois apresenta maior sensibilidade quanto menores forem os valores de CD<sub>4</sub> (66,7% de sensibilidade se CD<sub>4</sub> menor que 50 células), provavelmente explicável pela maior antigenemia observada com o aumento da imunossupressão (LAWN *et al.*, 2012).

## 2.7 Métodos Não Convencionais

Até mesmo métodos pouco convencionais tem sido testados na busca de novas maneiras de diagnosticar tuberculose. Em 2009, um grupo de cientistas americanos na Tanzânia treinou roedores da espécie *Cricetomys gambianus* a identificar amostras de escarro contendo o bacilo da tuberculose através do olfato. 10.523 amostras de escarro foram examinadas por microscopistas, que acharam 13,3% das amostras positivas para tuberculose. A avaliação pelos roedores mostrou 620 novas amostras positivas, aumentando a taxa de detecção de casos em 44% e sugerindo que os roedores podem ser úteis para o diagnóstico de tuberculose em países em desenvolvimento (POLING *et al.*, 2010). Em 2010, o mesmo grupo repetiu o estudo e obteve aumento de 42,8% na taxa de detecção de novos casos (MAHONEY *et al.*, 2011).

## 2.8 Escores Clínicos

Escores clínicos são outra possibilidade, utilizados atualmente na prática clínica com os mais diversos propósitos.

O diagnóstico da tuberculose pulmonar em crianças, especialmente nas menores de 10 anos de idade, que tem dificuldade em expectorar, é feito a partir de um escore clínico que inclui as seguintes variáveis: quadro clínico-radiológico, contato com adulto tuberculoso, teste tuberculínico e estado nutricional.

Validado em um estudo caso-controle no Rio de Janeiro em 2006, o escore clínico apresentou sensibilidade de 58% a 89% e especificidade de 86% a 98%, para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças em áreas de alta prevalência de tuberculose (SANTANNA *et al.*, 2006). O escore clínico também se mostrou útil para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças portadoras do vírus HIV (PEDROZO *et al.*, 2009).

Em um estudo de 2010, um grupo europeu utilizando o banco de dados EuResist (pacientes portadores de HIV da União Europeia) sugere que dados básicos do paciente suplementados com indicadores categóricos simples de tratamentos anteriores podem prever resposta em curto e médio prazo à terapia antirretroviral tão acurada quanto na presença de informações de genotipagem do HIV-1. Para isso, utilizou-se um modelo de processamento estatístico usando um modelo de predição *Random Forest* (PROSPERI *et al.*, 2010).

No Plano Global STOP TB / OMS de 2006, o aumento do diagnóstico dos casos de TB paucibacilar, TB/HIV e TBMR passou a ser essencial para o sucesso do programa. O

diagnóstico rápido da TB é importante para se diminuir o tempo de transmissão da doença com conseqüente diminuição do número de pessoas infectadas pelo indivíduo doente. Mesmo pacientes com pesquisa de BAAR em escarro negativa podem transmitir a doença, sendo responsáveis por até 17% das transmissões (BEHR *et al.*, 1999).

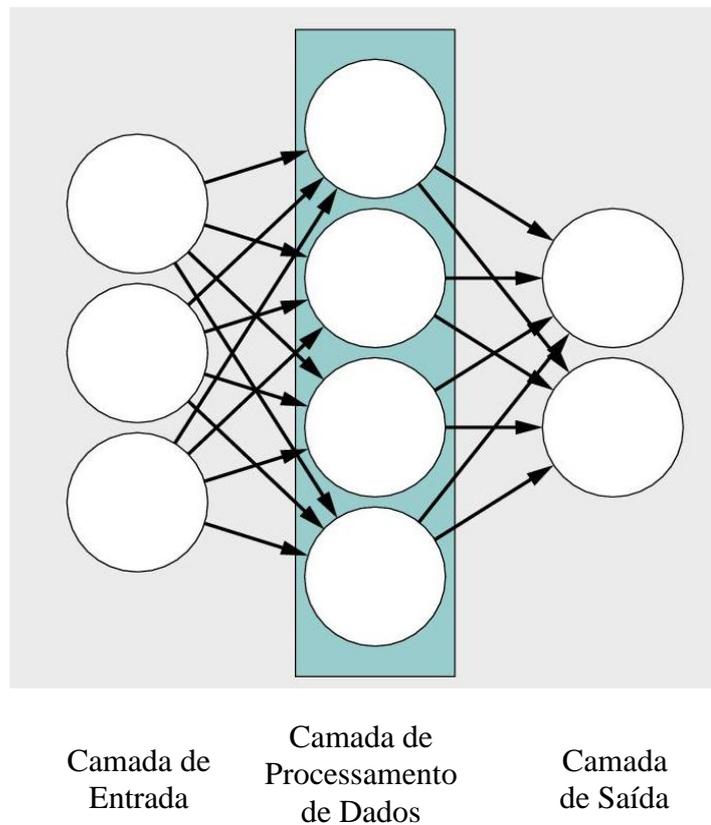
Nesse contexto, pesquisadores da Rede Brasileira de Tuberculose (REDE-TB) desenvolveram e avaliaram a performance de um escore para auxílio na triagem e no diagnóstico de TB pulmonar: escore clínico Neural TB. O Sistema Neural de Apoio ao Diagnóstico Médico de Tuberculose (Neural TB), desenvolvido pela Coppe - UFRJ (Instituto Alberto Luis Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa de Engenharia – UFRJ), utiliza o processamento neural e técnicas de processamento de sinais para apoiar o diagnóstico médico da tuberculose pulmonar (CASCAO, 2011).

A utilização de uma rede neural artificial como preditora de tuberculose pulmonar ativa utilizando apenas informações clínicas e radiológicas foi utilizada pela primeira vez em 1992, como forma de decidir sobre necessidade de isolamento respiratório de pacientes admitidos ao hospital e evitar surtos nosocomiais de tuberculose, e mostrou-se mais acurada do que a avaliação clínica do médico (EL-SOLH *et al.*, 1999).

Redes neurais artificiais são grupos interconectados de processamento de unidades de informação cuja funcionalidade é grosseiramente inspirada no neurônio. São úteis para problemas onde não se acha uma solução algorítmica, mas acham-se muitos exemplos do comportamento que se procura ou quando se precisa identificar a estrutura de solução a partir de dados existentes. Suas raízes vêm de um trabalho pioneiro de 1943 escrito pelo matemático Walter Pitts e pelo psiquiatra Warren McCullough, “*A Logical Calculus of the Ideas Immanent in Nervous Activity*” (Um Cálculo Lógico das Idéias Imanentes em Atividade Nervosa). Redes neurais artificiais foram os primeiros algoritmos de computador a tentar mimetizar não apenas a organização cerebral, mas também sua habilidade em aprender. Possuem canais de entrada (*input channels*), que representam os dendritos, e canais de saída (*output channels*), que representam os axônios. A sinapse é modulada por um peso ajustado, localizada na junção entre canais de entrada e saída. Um ou zero representam o sinal correspondente excitatório ou inibitório que flui de cada ponto de conexão. Cada peso de conexão modifica o sinal que entra antes de mandá-lo, ao estabelecer para ele um valor de peso apropriado. Os pesos e as funções de entrada e saída são o que, em última análise, determinam o comportamento da rede, e podem ser ajustados (MEHROTRA; MOHAN; RANKA, 2000).

Figura 1 – Representação esquemática de uma Rede Neural Artificial.

A primeira coluna (camada de entrada) representa dados que podem ser colocados no programa da rede neural. Os círculos na segunda coluna (camada de processamento de dados) representam o peso ajustado ou a significância numérica para cada dado inserido na camada de entrada. A última coluna (camada de saída) representa o desfecho dicotômico predito para a informação inserida.



Fonte: (ADAMS; LEVESON, 2012).

Redes neurais artificiais têm sido utilizadas em um grande número de problemas, que podem sumariamente ser classificados em: reconhecimento, inferência ou classificação. Exemplos práticos são: reconhecimento de assinaturas ou palavras faladas, identificação facial ou digital, identificação automática de alvo em movimento em um cenário estático, sistema de controle de indústrias (reconhecimento do estado ótimo de funcionamento), predição de tendências de mercado de valores (MEHROTRA; MOHAN; RANKA, 2000).

O sistema Neural TB processa dados básicos (sintomas e informações de cunho social) coletados do paciente e fornece a probabilidade deste ter ou não TB, associando o

paciente aos grupos de risco que são caracterizados através do banco de dados de informação disponível. Baseado em redes neurais, o Neural TB se encontra integrado ao sistema de análise clínica, que permite a informatização dos procedimentos de tratamento da doença desde o exame clínico inicial realizado pelo especialista. O sistema Neural TB foi desenvolvido visando sua utilização por profissionais das áreas da saúde, considerando as condições operacionais de hospitais e postos de saúde. A tecnologia *Web* foi escolhida para desenvolver o sistema, possibilitando sua operação em diferentes plataformas (celulares, computadores de mesa, *netbooks*) e sítios geográficos. Os resultados preliminares obtidos em 1148 pacientes suspeitos de TB pulmonar foram: sensibilidade de 91,7% e especificidade de 87,5%.

Em um estudo descritivo-analítico transversal, 1365 pacientes atendidos no setor de Pneumologia em Unidade Básica de Saúde de nível secundário da cidade do Rio de Janeiro, no período de setembro de 2006 a julho de 2007, responderam um questionário padronizado do sistema Neural TB, aplicado pela equipe de enfermagem, contendo informações referentes à idade, peso e sintomas clínicos. O resultado presuntivo do diagnóstico de TB pulmonar foi obtido pela soma da pontuação dos dados coletados. Para o diagnóstico, tosse > 1 semana e > 3 semanas mostrou sensibilidade respectivamente de 88,2% (86,2 - 90,2) e de 61,1% (57,93 - 64,3), especificidade de 19,2% (16,6 - 21,8) e 51,3% (48,1 - 54,5) (MACIEL; KRITSKI, 2011).

No entanto, desconhece-se a efetividade do escore clínico Neural TB no diagnóstico rápido de tuberculose pulmonar em unidade de referência.

### 3 JUSTIFICATIVA

A tuberculose acompanha o ser humano desde épocas remotas. Inicialmente com casos esporádicos, cresceu em importância juntamente com as mudanças socioeconômicas advindas da industrialização. Os grandes aglomerados urbanos próximos às fábricas forneciam um cenário favorável para sua disseminação. Nessa época, não se conheciam o agente etiológico, sua forma de transmissão ou o tratamento adequado. Com o desenvolvimento da microscopia ótica, a descoberta do raio x, o desenvolvimento da farmacologia e dos estudos epidemiológicos, todos esses aspectos passaram a ser revelados.

No século XX, os países desenvolvidos conseguiram fazer bom uso dessas ferramentas, associado à distribuição adequada das riquezas produzidas com a industrialização e praticamente eliminaram a tuberculose de suas nações. Nesses lugares, a preocupação atual vem do crescente número de pacientes infectados com HIV e de imigrantes.

Já os países subdesenvolvidos, estando o Brasil entre eles, conseguiram resultados pouco expressivos no controle da tuberculose, sendo um dos principais fatores para isso a situação socioeconômica ruim de grande parte de sua população.

Quanto aos aspectos médicos, o diagnóstico da tuberculose em tempo adequado continua sendo um desafio. Utilizamos para a maioria dos diagnósticos de tuberculose pulmonar a microscopia ótica, método criado há mais de cem anos e que praticamente não apresentou evoluções desde então. Métodos mais sofisticados e mais rápidos existem, mas não representam a realidade para a maioria da população afetada de países com alta carga da doença.

Quanto mais tempo um portador de tuberculose pulmonar permanece na comunidade sem diagnóstico e, conseqüentemente, sem tratamento adequado, maior a chance de essa pessoa infectar mais pessoas e de novos casos surgirem. Por isso, um dos pilares para o controle da tuberculose é o diagnóstico em tempo adequado.

Mesmo em uma unidade de referência onde estão disponíveis os principais métodos diagnósticos, os sintomáticos respiratórios experimentam a mesma espera pelo diagnóstico independentemente da maior ou menor probabilidade de portarem uma doença transmissível.

O novo teste será utilizado para agilizar a realização de exames para os pacientes suspeitos de TB pulmonar, de acordo com a probabilidade resultante ao preenchimento do

Escore Neural TB. Espera-se, assim, maior celeridade no diagnóstico e a possibilidade de instituição do tratamento mais precocemente.

A otimização da utilização dos recursos disponíveis é outra faceta importante esperada com a implementação do novo teste. A obtenção de resultado de baciloscopia mais rapidamente pelo médico ou paciente poderá evitar a coleta de novas amostras caso o exame já venha positivo na primeira amostra.

Mesmo num cenário de hospital de referência, a utilização do escore clínico Neural TB para diagnóstico de tuberculose pulmonar pode qualificar a assistência, na medida em que diminui as possíveis falhas humanas na avaliação de um paciente suspeito de tuberculose pulmonar.

## **4 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a efetividade do escore clínico Neural TB no diagnóstico rápido de tuberculose pulmonar em unidade de referência.

### **4.1 Objetivos Específicos**

- Avaliar a agilidade quanto ao diagnóstico e tempo de início do tratamento da tuberculose pulmonar utilizando o escore clínico Neural TB.
- Determinar a acurácia do escore clínico.

## **5 MATERIAL E MÉTODOS**

### **5.1 Desenho do estudo**

Este foi um ensaio clínico pragmático, que recebeu intervenção diagnóstica na segunda fase do projeto.

Fez parte de um estudo multicêntrico, randomizado em *clusters*, em que o desempenho de diferentes testes diagnósticos foi avaliado em condições de rotina e uma análise de custo-efetividade foi realizada a partir de dados clínicos, laboratoriais e de custos coletados junto a pacientes, profissionais de saúde e diretamente junto aos gestores, incluindo-se custos de transação de incorporação de tecnologia.

Na tabela 2, vemos os sítios que fizeram parte do estudo e quais testes diagnósticos foram avaliados em cada um deles.

Tabela 2 – Estratégias Diagnósticas em cada local de Estudo.

|    | <b>LOCAIS DE PESQUISA</b>  | <b>Estratégias diagnósticas</b>    |
|----|--|------------------------------------|
| 1  | Hospital Getulio Vargas- SES/RJ  | Escore vs BAAR                     |
| 2  | IPEC (Hosp HIV+) – RJ  | Gen probe vs BAAR                  |
| 3  | PAM 13 de Maio (CMS) - (RJ)  | Escore clínico vs BAAR (em HIV+)   |
| 4  | HUCFF (Hospital) – RJ  | Escore/Detec TB vs BAAR/cultura LJ |
| 5  | Guadalupe (CMS) – RJ   | Escore vs BAAR                     |
| 6  | Instituto Ary Parreiras (Hosp) - RJ  | MDRTBplus (fita Hain) vs MGIT960   |
| 7  | Centro Referência Prof. Helio Fraga Filho Fiocruz-RJ<br>Hospital Raphael de Paula Souza SMS-RJ | MDRTBplus (fita Hain) vs MGIT960   |
| 8  | Macaé (CMS) – RJ   | Escore clínico vs BAAR             |
| 9  | Hospital Otávio Mangabeira- BA   | Escore clínico vs BAAR             |
| 10 | Fundação José Silveira- BA   | Escore clínico vs BAAR             |
| 11 | Pelotas, RS  | Escore clínico vs fluorescência    |
| 12 | Hospital Conceição – PoA, RS   | Detect TB vs BAAR/cultura LJ       |
| 13 | Hospital das Clínicas da UFMG  | Fluorescência vs escore clínico    |
| 14 | CMS – Belo Horizonte, MG   | Escore clínico vs BAAR             |
| 15 | Hospital São Jose – Fortaleza,CE   | Escore clínico vs BAAR             |
| 16 | Unidade Básica de Saúde CECAP - SP   | Escore clínico vs BAAR             |
| 17 | CRT Aids – SP  | Detec TB vs BAAR/cultura com LJ    |
| 18 | Hospital de Messejana- CE  | Genexpert vs MGIT960               |
| 19 | Unidade Básica de Saúde de Paranaguá- PR   | Escore clínico vs BAAR             |
| 20 | Centro de Saúde Murialdo - PoA, RS   | Escore clínico vs BAAR             |
| 21 | Instituto Clemente Ferreira-SP   | MTBDRplus vs MGIT960               |
| 22 | Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde-PoA,RS                                       | Detect TB vs BAAR/cultura          |

O estudo teve coordenação geral do Programa Acadêmico de Tuberculose da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), com financiamento da Fundação para o Desenvolvimento Científico e Tecnológico em Saúde (Fiotec).

## **5.2 Local do Estudo**

A coleta de dados aconteceu no Hospital São José de Doenças Infecciosas (HSJ). O HSJ foi criado pela Lei N.º 9.387 de 31 de julho de 1970, tendo começado a funcionar já em 31 de março do mesmo ano. É um órgão com personalidade jurídica de Direito Público, pertencente ao Estado, vinculado à Secretaria da Saúde do Estado do Ceará. Seu corpo funcional é composto por mais de 700 servidores. Possui área construída de 4.700 m<sup>2</sup> e capacidade de internamento de 115 leitos, contando com sete leitos de UTI. Com 40 anos de história, o Hospital São José funciona como referência em doenças infecciosas no Estado do Ceará, integrante da rede SUS. Desde o advento da aids, tem-se constituído na principal referência no diagnóstico, internamento e acompanhamento ambulatorial dessa patologia o que tem acarretado o atendimento de um grande número de pacientes com tuberculose. Em 2003 teve início no HSJ o serviço de atenção a pacientes com doenças causadas por micobactérias, principalmente *M. tuberculosis*, tendo se tornado referência no atendimento ambulatorial da coinfeção TB/HIV.

## **5.3 População de Referência e de Estudo**

A população de referência foi constituída de todos os indivíduos que foram atendidos no HSJ. A população de estudo foi constituída por todos os pacientes atendidos no HSJ em dias de semana e que estavam sob suspeita de serem portadores de TB pulmonar. Aqueles que atenderam aos critérios de inclusão no estudo constituíram a população de estudo.

## **5.4 Seleção da População**

### **Critérios de inclusão**

- Idade igual ou superior a 18 anos;
- Suspeita de TB pulmonar: Presença de tosse por mais de 1 semana e/ou referir hemoptise e/ou anormalidade na radiografia de tórax compatível com TB;

- Assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ou seu representante legal)

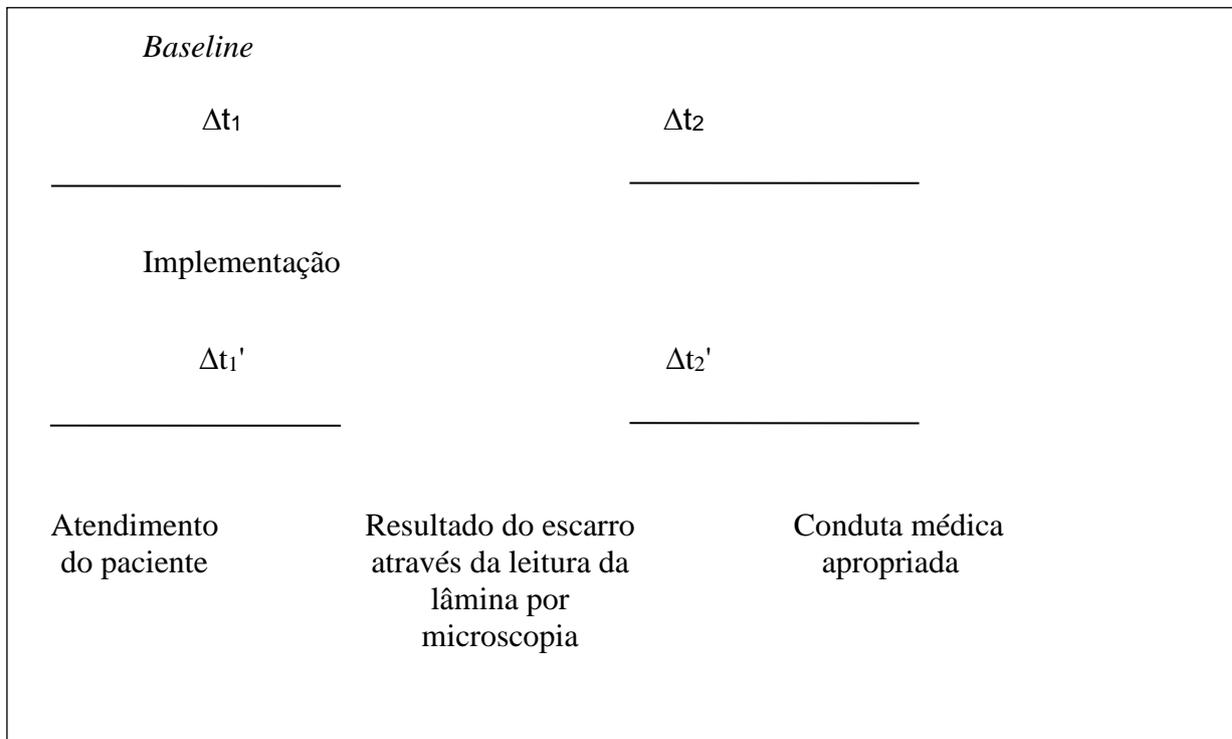
### Critérios de exclusão

- Diagnóstico de TB já confirmado bacteriologicamente em outro local
- Já estar sob tratamento antiTB adequado

### 5.5 Fases do Estudo

O estudo foi realizado em duas fases. A primeira chamada de “*baseline*” referiu-se à coleta de informação observando-se a rotina do atendimento de pacientes com tuberculose pulmonar no hospital. Após identificação de 30 pacientes com tuberculose, seguiu-se a fase de “implementação” na qual os doentes foram abordados antes do atendimento médico pelos pesquisadores e submetidos à intervenção através do instrumento Neural TB e agrupados em gradiente de risco que definiram a rapidez da realização de exames e início de tratamento.

Figura 2 – Intervalos de tempo avaliados de acordo com fase do estudo.



Fonte: Autoria própria.

### **Fase 1. [Fase *Baseline*] Análise do Algoritmo de Rotina Utilizado no Diagnóstico de TB Pulmonar no Hospital São José**

Os pacientes atendidos no HSJ que preencheram os critérios de inclusão responderam à seção “Triagem de Pacientes” (06 páginas) de um questionário estruturado (apêndice 1), com perguntas de cunho social e clínico aplicado pelos pesquisadores locais. Tiveram amostras de escarro colhidas, analisadas quanto à presença de bacilos álcool-ácido resistentes e realizadas culturas em meio LJ. Esses pacientes seguiram a rotina do Serviço para o diagnóstico de TB pulmonar, respeitando-se o método e o tempo utilizado desde a primeira consulta do paciente na emergência até o diagnóstico e início da terapêutica apropriada.

Os pacientes suspeitos de TB pulmonar foram abordados quanto aos critérios de inclusão após a consulta médica ou no instante do recebimento do recipiente para coleta de escarro ou no momento da entrega da primeira amostra no laboratório. Esses doentes eram provenientes da emergência, hospital dia, ambulatório ou enfermaria do HSJ.

Após recebimento do resultado de BAAR no escarro pelos pacientes, estes foram encaminhados ao ambulatório de tuberculose da pesquisadora local, pelo médico que avaliou o resultado do exame. A identificação do doente como pertencente ao projeto foi feita através de carimbo no resultado do exame colocado por profissional do laboratório envolvido na pesquisa. Para isso foi realizada ampla divulgação do projeto junto aos profissionais médicos e do laboratório do hospital. O rastreamento do exame microbiológico desde a coleta, recebimento do resultado pelo paciente e avaliação pelo médico assistente foi realizado através da identificação desse carimbo.

Rotineiramente, fazem parte da investigação diagnóstica para TB pulmonar no Serviço a consulta médica, radiografia de tórax, análise de 2 ou 3 amostras de escarro colhidas no dia da consulta (se assim for especificado pelo médico) ou nos dias seguintes para pesquisa de BAAR e cultura para micobactérias da 1ª amostra coletada. À critério médico pode ser realizada cultura para micobactérias de todas as amostras coletadas pelo paciente.

Os incluídos foram acompanhados em consulta de 30 dias e de 60 dias após a consulta inicial. Na consulta de 30 dias foi coletada amostra de escarro de controle. Na consulta de 60 dias, além da amostra de escarro de controle, foram coletados dados sobre a evolução clínica do paciente e nova radiografia de tórax, para comparação com a inicial. A

amostra de escarro do 2º mês foi utilizada para baciloscopia direta e para cultura em meio Löwenstein-Jenssen (LJ).

## **Fase 2. [Fase Implementação] Implementação do Escore Neural TB como auxílio diagnóstico para TB pulmonar**

Os pacientes que buscaram atendimento na emergência do HSJ em dias da semana, nos turnos manhã ou tarde e que preencheram os critérios de inclusão, foram incluídos na Fase Implementação.

A captação desses pacientes ocorreu antes do atendimento médico, no momento do acolhimento. No acolhimento, são registrados os sinais vitais (temperatura, pressão arterial, peso) de cada paciente em sua ficha de atendimento. Uma ficha de triagem (apêndice 2) foi utilizada pela auxiliar de enfermagem responsável pelo atendimento. Aqueles pacientes que responderam “sim” a pelo menos uma pergunta da ficha de triagem foram encaminhados para a coletora de dados. Então, a coletora de dados verificou se o paciente preenchia os critérios de inclusão. Se sim, foi aplicado o questionário Neural TB.

Nessa fase foi preenchido um formulário eletrônico utilizando o programa Neural TB, acessado pela *internet* através de *modem Huawei VIVO* utilizando computador *Netbook LG modelo LXX14*, fornecido pela coordenação da pesquisa. Dados de identificação, sócio-demográficos, epidemiológicos e clínicos dos pacientes foram inseridos *online*. Ao final da inserção das informações, o programa apresentou o resultado quanto às chances de o entrevistado apresentar TB pulmonar (escore).

Houve mudança na conduta tanto do dia de coleta do escarro para exame como também de início do tratamento, de acordo com a probabilidade definida pelo escore Neural TB. As probabilidades são: alta, média, baixa probabilidades de TB ou Não TB, o que definiu as condutas a seguir:

- 1) Alta probabilidade: coleta do escarro, análise da lâmina e liberação do resultado ao paciente no mesmo dia da consulta.
- 2) Média probabilidade: coleta do escarro no mesmo dia da consulta. Análise da lâmina e liberação do resultado ao paciente ocorrem de acordo com a rotina do Hospital.
- 3) Baixa probabilidade ou Não TB: coleta de escarro, análise da lâmina e liberação do resultado ao paciente ocorrem de acordo com a rotina do Hospital.

Depois desse momento, o paciente seguiu para a consulta com o médico da emergência, que fez o atendimento do paciente, tendo o resultado do escore visível na ficha de atendimento com também nos pedidos de baciloscopia de escarro e raio x (Rx) de tórax.

Os incluídos nessa fase seguiram as mesmas rotinas de seguimento (30 e 60 dias) dos pacientes da fase de *baseline*.

## **5.6 Tamanho Amostral**

O número total de pacientes da amostra foi aquele suficiente para diagnosticar pelo menos 30 casos de TB pulmonar, com diagnóstico clínico-radiológico inclusive, em cada fase do estudo.

## **5.7 Processamento de Dados e Análise Estatística**

Um banco de dados foi construído com as variáveis coletadas através dos programas Excel e *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS Inc. Chicago, IL). As variáveis foram descritas através de tabelas e quadros de medidas descritivas. Para a análise de homogeneidade e de associação em tabelas de contingência foi utilizado o Teste Exato de Fisher. O Teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para testar a normalidade na distribuição das variáveis contínuas.

A comparação entre duas subpopulações independentes, quando a distribuição não era significativamente diferente da distribuição normal, foi usado o teste T-Student e no caso contrário foi utilizado o teste de Mann Whitney. Os resultados foram considerados significantes para um valor de  $p < 0,05$ . Para as variáveis que apresentaram associação significativa para o diagnóstico de tuberculose pulmonar foi calculado a Razão de prevalência e intervalo de confiança de 95%. A concordância entre o escore clínico e diagnóstico de TB pulmonar foi realizada pelo Índice de Kappa. Os valores de predição do escore clínico Neural TB em relação a diagnóstico de TB foram calculados usando uma prevalência estimada de TB igual a 22,8%.

## **5.8 Sistema informatizado**

Este sistema foi elaborado por pesquisadores da COPPE e da Faculdade de Medicina da UFRJ. O formulário eletrônico inclui os seguintes módulos: a) Triage: registro

das variáveis de identificação, sóciodemográficas, epidemiológicas e clínicas (sinais e sintomas), b) Evolução Médica: inclui análise radiológica do tórax, diagnóstico final e conduta, c) Exames: onde estão incluídos os resultados dos exames laboratoriais de rotina, d) Seguimento clínico: ao final do 2º mês foi incluída a evolução clínica e radiológica.

### **5.9 Laboratório Microbiológico**

O laboratório do HSJ realizou baciloscopia e incluiu o resultado no computador ou na ficha de resultados de exames laboratoriais do projeto. Após a realização de baciloscopia e tratamento das amostras pela técnica de NaCl, elas foram inoculadas em meio sólido de Ogawa Kudoh ou Löwenstein Jensen e preservadas em estufa. As amostras que apresentaram crescimento de micobactéria foram encaminhadas para laboratório de referência para confirmação da espécie micobacteriana e teste de sensibilidade. O laboratório de referência disponibilizou o resultado para o HSJ em programa já existente próprio para este fim (Gerenciador de Ambiente Laboratorial - GAL).

### **5.10 Armazenamento e Arquivamento dos Registros**

Os pesquisadores do HSJ foram responsáveis por manter o armazenamento de todos os registros originais e preencher os formulários da pesquisa de dados do estudo. Registros originais podem ser solicitações e resultados laboratoriais, evoluções clínicas e documentação das referências. Todos os formulários de pesquisa de dados da primeira fase do estudo foram armazenados em arquivos em papel. Todos os formulários de pesquisa de dados da segunda fase do estudo foram armazenados no programa de computador Neural TB.

### **5.11 Sistemas Diagnósticos – Modelagem Matemática**

No escore clínico Neural TB, os dados coletados pelo profissional de saúde são representados de forma eficiente, de forma a permitir sua integração com outras informações e registros provenientes de diferentes postos de saúde. A linguagem de marcação XML é amplamente utilizada para definir estruturas padrão para a comunicação e troca de dados entre sistemas. Isto também permite a criação de visões múltiplas de um mesmo dado, além de oferecer um mecanismo simples para capturar, armazenar e recuperar informações. As funções do sistema foram implementadas por meio de programas CGI (*Common Gateway*

*Interface*), desenvolvidos em linguagem C. Funções implementadas na linguagem *Javascript* validam as informações dos formulários de entrada de dados. A linguagem CSS (*Cascading Style Sheets*) define o formato das páginas HTML. A representação gráfica do grupo de risco é realizada através da biblioteca GD, de código aberto, que permite a criação dinâmica de imagens. O sistema Neural TB é executado por meio de um servidor *Apache http*, em operação sobre um sistema operacional UNIX ou Windows XP. Entre requisitos, o servidor deve possuir um driver USB para a transferência de arquivos e, pelo menos, 128Mb de memória RAM. O módulo neural utiliza uma rede neural com arquitetura MLP (*MultiLayer Perceptron*) para determinar a probabilidade do paciente ter ou não a doença; enquanto que a classificação do paciente segundo grupos de risco explorou uma arquitetura inspirada nas redes ART (*Adaptive Resonance Theory*). O modelo foi desenvolvido a partir de uma base de dados constituída por 1148 pacientes de referência, para os quais características demográficas (sexo, idade e renda familiar), sintomas clínicos (tosse, febre, sudorese, emagrecimento, anorexia e outros) e fatores de riscos (diabetes, alcoolismo, aids e outros), tipicamente considerados relevantes ao diagnóstico da tuberculose, foram identificados, totalizando 26 variáveis explicativas por paciente. Diferentes aspectos pertinentes ao desenvolvimento do sistema neural foram investigados, tais como: a seleção de subconjuntos representativos visando o projeto e avaliação do sistema, a definição das variáveis explicativas mais relevantes e da forma de pré-processamento dos dados, assim como a seleção de parâmetros relativos ao treinamento das redes MLP e ART. Avaliado através de uma amostra desta base de dados, o sistema apresentou 91,7% de sensibilidade e 88% de especificidade. (KRITSKI, 2011).

## **6 ASPECTOS ÉTICOS**

O trabalho contou com consentimento formal escrito dos pacientes participantes do estudo ou seus representantes legais. O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HSJ. Foi utilizado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 3). Não foram realizados outros exames com as amostras clínicas além daquelas descritas no presente protocolo.

Todas as informações de contato estão mantidas em um local seguro. O acesso aos arquivos de dados e os registros de estudo é limitado ao pessoal do estudo, incluindo a equipe de campo.

### **6.1 Riscos & Benefícios**

A participação neste projeto não representa nenhum risco previsível para os pacientes. Todos os dados foram obtidos a partir de registros coletados pela equipe clínica e de laboratório e foram destituídos de identificadores do paciente antes da entrada nas bases de dados do projeto. Não foi criado banco de amostras para utilização em outros estudos. A preservação das amostras de sedimento e cultura durante o período do estudo só foram necessárias para resolver os casos discrepantes.

### **6.2 Confidencialidade**

Apenas a equipe de profissionais autorizada nos centros de estudo tem acesso aos nomes dos pacientes.

## 7 RESULTADOS

### Título

Efetividade do Escore Clínico Neural TB no Diagnóstico Rápido de Tuberculose Pulmonar em Serviço de Referência

**Objetivos:** Principalmente nas regiões com maior carga de TB no mundo, ainda existe grande demora no recebimento dos exames diagnósticos de TB pelos pacientes. Pesquisadores da Rede Brasileira de Tuberculose desenvolveram e avaliaram o desempenho de um teste diagnóstico para TB pulmonar sensível a drogas: escore clínico Neural TB. O objetivo desse trabalho foi avaliar a efetividade do escore clínico Neural TB no diagnóstico rápido de tuberculose pulmonar em unidade de referência.

**Métodos:** Foi realizado um ensaio clínico pragmático, que recebeu intervenção diagnóstica na segunda metade do projeto. Foram recrutados pacientes com 18 anos de idade ou mais, com suspeita de TB pulmonar e aplicado o escore clínico Neural TB. Na primeira fase do estudo, os pacientes seguiram a rotina do Hospital. Na segunda fase, os pacientes tinham a coleta do escarro para baciloscopia antecipada de acordo com a classificação pelo escore clínico. Para comparação entre duas subpopulações independentes foram utilizados o teste T-Student e o teste de Mann Whitney. Os resultados foram considerados significantes para um valor de  $p < 0,05$ . Foi calculada Razão de prevalência e intervalo de confiança de 95%. A concordância entre o escore clínico Neural TB e diagnóstico de TB pulmonar foi realizada pelo Índice de Kappa.

**Resultados:** Quando comparado ao diagnóstico realizado através da baciloscopia do escarro, cultura do escarro ou diagnóstico clínico-radiológico em conjunto, o escore clínico Neural TB apresentou sensibilidade de 75,9%, especificidade de 48,8% e acurácia de 55%. O uso do escore clínico Neural TB foi capaz de diminuir o tempo entre a triagem e a leitura da lâmina para baciloscopia em 1 dia (de 3,2 para 2,6 dias;  $p < 0,001$ ). Apesar de diminuir o tempo para início do tratamento em média 4 dias, com relação ao grupo *baseline* (de 8,2 para 4 dias), essa diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,166$ ).

**Conclusões:** o escore clínico pode ser uma ferramenta útil na detecção de casos de TB pulmonar. Por sua simplicidade, não necessita de equipamentos caros e complexos para sua execução. Ao ser utilizado por um profissional treinado, o questionário poderá gerar informações sobre encaminhamentos ou pedidos de exames na abordagem do paciente sintomático respiratório, ou ainda ajudar na decisão sobre início do tratamento.

**Palavras-chave:** tuberculose pulmonar, triagem, diagnóstico, questionário

## **Introdução**

Os casos incidentes de tuberculose no mundo foram 8,7 milhões (variação de 8,3 – 9 milhões) em 2011, o que equivale a 125 casos por 100.000 habitantes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012). Dados do Ministério da Saúde do Brasil (MS) mostram que houve 86.658 casos confirmados de tuberculose em todo o Brasil em 2011 e que a taxa de mortalidade foi de 2,5 óbitos por 100.000 habitantes (BRASIL. Ministério da Saúde, 2012).

O Estado do Ceará (nordeste do Brasil) apresenta taxa de incidência de 41,88 casos por 100.000 habitantes em 2011, o que o coloca como o estado com a 7ª maior incidência do país (BRASIL. Ministério da Saúde/SINAN, 2011). Tem taxa de abandono de tratamento de 7,9%, quando o aceitável pela Organização Mundial de Saúde (OMS) é de 5%, com percentual de cura de aproximadamente 62% (BRASIL. Ministério da Saúde/SINAN, 2011), de modo que o diagnóstico precoce e tratamento adequado são os principais desafios na atualidade.

Um dos fatores primordiais para o surgimento de novos casos é o tempo durante o qual o paciente portador de TB pulmonar mantém a cadeia de transmissibilidade. Para quebrar essa cadeia, é fundamental que o diagnóstico ocorra de forma oportuna e que o tratamento adequado seja prontamente instituído.

O diagnóstico por baciloscopia ainda é o método de diagnóstico mais utilizado no mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012). A sensibilidade da baciloscopia é de aproximadamente 60 - 70%, com queda significativa em pacientes com a forma não-cavitária e em portadores de HIV (APERS *et al.*, 2003). A sensibilidade do método aumenta em 10% com a coleta de uma segunda amostra e 2% com uma terceira (MASE *et al.*, 2007). A pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) no escarro fornece uma estimativa do número de bacilos sendo excretados e, portanto, da infectividade do paciente (> 5.000 bacilos por mililitro de escarro devem usualmente estar presentes para que o resultado seja positivo) (DUNLAP, 2000).

No Brasil, em 2011, os casos novos com baciloscopia positiva representaram 55% do total (39.267 casos) e os com baciloscopia negativa ou desconhecida 18% e 13%, respectivamente (13.021 e 9.123 casos) (BRASIL. Ministério da Saúde/SINAN, 2012).

Principalmente nas regiões com maior carga de TB no mundo, ainda existe grande demora no recebimento dos exames diagnósticos de TB pelos pacientes devido aos sistemas de laboratório pobremente funcionantes, resultando em atraso no início do tratamento, sofrimento e custos adicionais e desfechos inadequados (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

Nesse contexto, pesquisadores da Rede Brasileira de Tuberculose (REDE-TB) desenvolveram e avaliaram o desempenho de um teste diagnóstico para TB pulmonar sensível a drogas: escore clínico Neural TB. O Sistema Neural de Apoio ao Diagnóstico Médico de Tuberculose (Neural TB), desenvolvido pela Coppe - UFRJ (Instituto Alberto Luis Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa de Engenharia – UFRJ), utiliza o processamento neural e técnicas de processamento estocástico de sinais para apoiar o diagnóstico médico da tuberculose pulmonar (CASCAO, 2011). O sistema Neural TB processa dados básicos (sintomas e informações de cunho social) coletados do paciente e fornece a probabilidade deste ter ou não TB, associando o paciente aos grupos de risco que são caracterizados através do banco de dados de informação disponível. Baseado em redes neurais, o Neural TB se encontra integrado ao sistema de análise clínica, que permite a informatização dos procedimentos de tratamento da doença desde o exame clínico inicial realizado pelo especialista.

Em um estudo na cidade do Rio de Janeiro, 1365 pacientes responderam o questionário do sistema Neural TB. Para o diagnóstico, tosse > 1 semana e > 3 semanas mostrou sensibilidade respectivamente de 88,2% (86,2 - 90,2) e de 61,1% (57,93 - 64,3), especificidade de 19,2% (16,6 - 21,8) e 51,3% (48,1 - 54,5) (MACIEL; KRITSKI, 2011). No entanto, desconhece-se a efetividade do escore clínico Neural TB no diagnóstico rápido de tuberculose pulmonar em unidade de referência.

## **Métodos**

Foi realizado um ensaio clínico pragmático, que recebeu intervenção diagnóstica na segunda metade do projeto.

Os dados foram coletados no Hospital São José de Doenças Infecciosas (HSJ), na cidade de Fortaleza, integrante do Sistema Único de Saúde e referência em doenças infecciosas para o Estado do Ceará.

A população de estudo foi constituída por todos os pacientes atendidos diurnamente no HSJ em dias de semana que atenderam aos seguintes critérios de inclusão:

idade igual ou superior a 18 anos, suspeita de TB pulmonar (tosse por mais de 1 semana e/ou referir hemoptise e/ou anormalidade na radiografia de tórax compatível com TB) e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os critérios de exclusão foram diagnóstico de TB já confirmado bacteriologicamente em outro local, já estar em tratamento antiTB adequado e gestação, assim como pacientes com diagnóstico de TB clínico radiológico durante o estudo, mas sem seguimento por dois meses.

Definimos como casos de tuberculose pulmonar aqueles pacientes com baciloscopia do escarro positiva, crescimento de *Mycobacterium tuberculosis* em cultura de escarro ou diagnóstico de tuberculose pulmonar baseado em critérios clínico-radiológicos, que responderam ao tratamento constatado por melhora dos sintomas em seguimento de 2 meses após a inclusão no estudo. Os não casos foram aqueles que não apresentaram baciloscopia positiva, nem crescimento de *M. tuberculosis* em cultura nem tiveram diagnóstico clínico-radiológico.

Os dados foram coletados de março de 2011 a dezembro de 2012. Na primeira fase do estudo (*baseline*), os pacientes foram abordados após a consulta médica ou ao entregar o pedido de pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) no escarro ou a primeira amostra no laboratório. Um questionário em papel era aplicado e o paciente seguia a rotina normal do Hospital, que consistia no início da coleta da primeira amostra de escarro no dia seguinte à consulta pela manhã. Os pacientes que iniciaram tratamento para tuberculose pulmonar foram seguidos pela pesquisadora por pelo menos 2 meses.

Na segunda fase do estudo (implementação do escore clínico Neural TB), os pacientes foram abordados antes da consulta médica. Àqueles que atenderam aos critérios de inclusão foi aplicado o mesmo questionário, desta vez informatizado, utilizando *netbook* e *internet 3G* via *modem*.

Através da *internet* era acessado o endereço eletrônico do programa do escore que, de acordo com o preenchimento dos dados, classificava os pacientes em alta, média ou baixa probabilidade de tuberculose pulmonar, identificados na ficha de atendimento por adesivos nas cores vermelha, amarela e verde, respectivamente. Em seguida, pesquisas e cultura de BAAR no escarro (duas amostras) eram solicitadas e realizado raio x de tórax. O paciente era encaminhado à consulta médica, quando o médico podia utilizar a informação do Neural TB para basear sua conduta. No laboratório o pedido de escarro tinha procedimento diferente a depender da classificação do estudo: vermelha – coleta e resultado do escarro no mesmo dia; amarela – coleta do escarro no mesmo dia, mas recebendo o resultado no dia seguinte; baixa – rotina do hospital.

O questionário constava de informações de cunho social (idade, gênero, auto definição de raça, estado civil, nível sócio-econômico, anos de estudo do paciente, anos de estudo do chefe da família e institucionalização atual ou nos últimos 2 anos), sobre hábitos (tabagismo, uso de drogas ilícitas e alcoolismo (questionário CAGE – *Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener*), sintomas (presença de tosse, febre, expectoração, hemoptoicos, perda de peso, sudorese noturna, perda de apetite e dispneia), antecedentes clínicos (história prévia de tuberculose, hospitalização nos últimos 2 anos, contato com portadores de tuberculose pulmonar nos últimos 2 anos e sorologia para HIV).

Foram colhidos dados relativos ao tempo entre o atendimento do paciente no serviço de saúde e o resultado do escarro através da leitura da lâmina por microscopia e entre o resultado do escarro e a tomada de conduta médica apropriada.

Um banco de dados foi construído com as variáveis coletadas através dos programas Excel e *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS Inc. Chicago, IL). As variáveis foram descritas através de tabelas e quadros de medidas descritivas. Para a análise de homogeneidade e de associação em tabelas de contingência foi utilizado o Teste Exato de Fisher. O Teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para testar a normalidade na distribuição das variáveis contínuas.

A comparação entre duas subpopulações independentes, quando a distribuição não era significativamente diferente da distribuição normal, foi usado o teste T-Student e no caso contrário foi utilizado o teste de Mann Whitney. Os resultados foram considerados significantes para um valor de  $p < 0,05$ . Para as variáveis que apresentaram associação significativa para o diagnóstico de tuberculose pulmonar foi calculado a Razão de prevalência e intervalo de confiança de 95%. A concordância entre o escore clínico e diagnóstico de TB pulmonar foi realizada pelo Índice de Kappa. Os valores de predição do escore clínico Neural TB em relação a diagnóstico de TB foram calculados usando uma prevalência estimada de TB igual a 22,8%.

Esse projeto é parte de um estudo envolvendo vários centros pelo Brasil com objetivo de avaliar a incorporação de novas tecnologias para o diagnóstico de TB pulmonar. Teve coordenação geral do Programa Acadêmico de Tuberculose da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), com financiamento da Fundação para o Desenvolvimento Científico e Tecnológico em Saúde (Fiotec). O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HSJ (protocolo 020/2011).

## Resultados

Durante o período de coleta de dados do estudo, 5.908 pacientes foram atendidos na emergência do HSJ. Destes, foram incluídos 379 pacientes. Foram excluídos três por já possuírem diagnóstico laboratorial de tuberculose pulmonar, dois por estarem em duplicata, nove por falha no registro de dados no sistema Neural TB, catorze por terem diagnóstico de tuberculose pulmonar clínico-radiológico e não comparecerem ao seguimento de dois meses. Foram analisados os dados de 351 pacientes, sendo 156 no *baseline* e 195 na implementação.

A maioria dos pacientes analisados era do sexo masculino (63,53%), entre 18 e 40 anos (57,26%), casados ou em união consensual (38,18%), pardos (74,93%), com até 9 anos de estudo (51,57%), pertencentes às classes sociais C (39,6%) e D (44,16%). Eram fumantes 110 pacientes (31,3%), 49 tinham critério CAGE positivo (14%) e 32 faziam uso atual ou eram ex-usuários de drogas ilícitas (9,5%). Na tabela 1, temos as características epidemiológicas da população do estudo de acordo com a fase do estudo. Dentre os 119 pacientes com HIV incluídos na pesquisa, houve maior proporção de pacientes sabidamente portadores de HIV na fase da implementação.

Figura 1 – Distribuição dos pacientes incluídos no estudo, Fortaleza – CE. Março de 2011 a Dezembro de 2012.

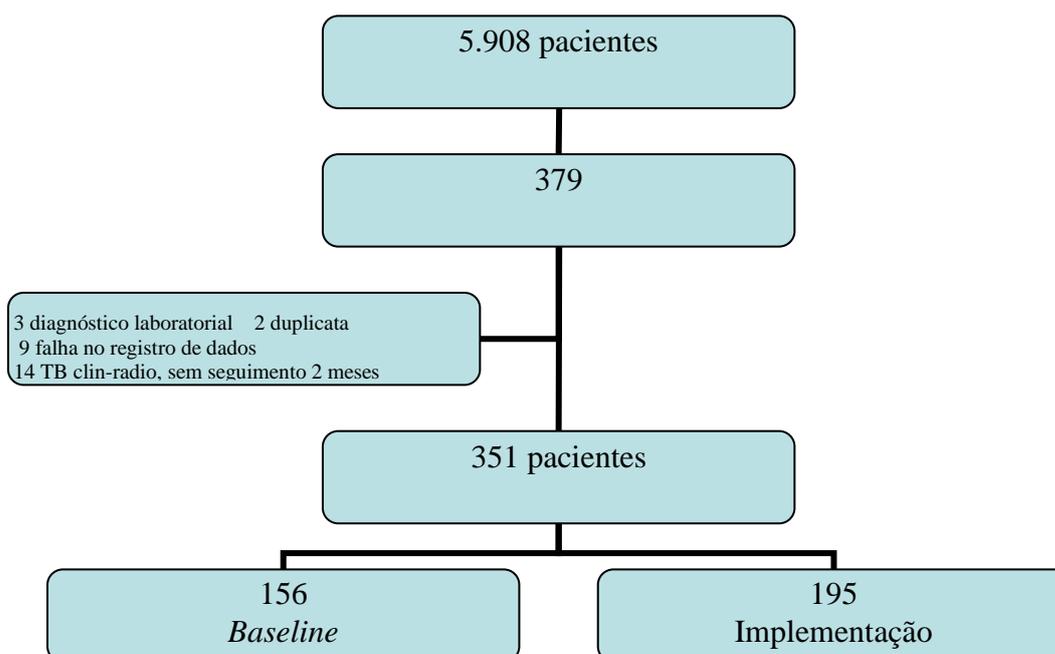


Tabela 1 – Características epidemiológicas da população de estudo de acordo com a fase de estudo, Fortaleza – CE. Março de 2011 a Dezembro 2012.

|  | Fase do Estudo  |      |               |      | Total |      | <i>p</i> |
|--|-----------------|------|---------------|------|-------|------|----------|
|  | <i>Baseline</i> |      | Implementação |      | n     | %    |          |
|  | n               | %    | n             | %    |       |      |          |
| <b>Gênero</b>  |                 |      |               |      |       |      |          |
| Feminino   | 49              | 31,4 | 79            | 40,5 | 128   | 36,5 | 0,094    |
| Masculino  | 107             | 68,6 | 116           | 59,5 | 223   | 63,5 |          |
| <b>Raça (cor da pele)</b>  |                 |      |               |      |       |      |          |
| Branca/amarela   | 35              | 22,7 | 38            | 19,5 | 73    | 20,9 | 0,508    |
| Parda/preta  | 119             | 77,3 | 157           | 80,5 | 276   | 79,1 |          |
| <b>Estado civil</b>  |                 |      |               |      |       |      |          |
| Casado/união estável   | 55              | 35,3 | 79            | 40,5 | 134   | 38,2 | 0,556    |
| Desquitado/divorciado/separado/viúvo   | 21              | 13,5 | 27            | 13,8 | 48    | 13,7 |          |
| Solteiro   | 80              | 51,3 | 89            | 45,6 | 169   | 48,1 |          |
| <b>Escolaridade</b>  |                 |      |               |      |       |      |          |
| Analfabeto/primário incompleto   | 34              | 21,8 | 41            | 21,0 | 75    | 21,4 | 0,994    |
| Primário completo  | 50              | 32,1 | 65            | 33,3 | 115   | 32,8 |          |
| Ginásio ou Fundamental Completo  | 29              | 18,6 | 37            | 19,0 | 66    | 18,8 |          |
| Colegial completo/Superior/Pós   | 43              | 27,6 | 52            | 26,7 | 95    | 27,1 |          |
| <b>Nível Sócio-econômico</b>   |                 |      |               |      |       |      |          |
| A/B  | 7               | 4,5  | 16            | 8,2  | 23    | 6,6  | 0,072    |
| C  | 55              | 35,3 | 84            | 43,1 | 139   | 39,6 |          |
| D/E  | 94              | 60,3 | 95            | 48,7 | 189   | 53,8 |          |
| <b>Fumante</b>   |                 |      |               |      |       |      |          |
| Não  | 70              | 44,9 | 82            | 42,1 | 152   | 43,3 | 0,084    |
| Sim  | 40              | 25,6 | 70            | 35,9 | 110   | 31,3 |          |
| Ex-fumante   | 46              | 29,5 | 43            | 22,1 | 89    | 25,4 |          |
| <b>Critério CAGE</b>   |                 |      |               |      |       |      |          |
| Negativo   | 135             | 86,5 | 166           | 85,6 | 301   | 86,0 | 0,877    |
| Positivo   | 21              | 13,5 | 28            | 14,4 | 49    | 14,0 |          |
| <b>Uso de drogas:</b>  |                 |      |               |      |       |      |          |
| Não  | 127             | 88,8 | 179           | 91,8 | 306   | 90,5 | 0,355    |
| Sim/Ex-usuário   | 16              | 11,2 | 16            | 8,2  | 32    | 9,5  |          |
| <b>HIV (HIV + da pré-triagem e/ou resultado exame anti-HIV após triagem)</b> |                 |      |               |      |       |      |          |
| Negativo   | 21              | 28,4 | 9             | 12,0 | 30    | 20,1 | 0,015    |
| Positivo   | 53              | 71,6 | 66            | 88,0 | 119   | 79,9 |          |

Não houve diferença estatisticamente significativa das variáveis clínicas entre os grupos, exceto para expectoração (80% na implementação e 67,3% no *baseline*,  $p = 0,01$ ).

A tabela 2 apresenta a distribuição das variáveis clínicas de acordo com a fase do estudo.

Tabela 2 – Distribuição das variáveis clínicas de acordo com a fase do estudo, Fortaleza – CE. Março de 2011 – Dezembro de 2012.

|  | Fase do Estudo  |      |               |      | Total |      | <i>p</i> |
|--|-----------------|------|---------------|------|-------|------|----------|
|  | <i>Baseline</i> |      | Implementação |      | n     | %    |          |
|  | n               | %    | n             | %    |       |      |          |
| <b>Perda de peso *</b>                 |                 |      |               |      |       |      |          |
| Não                                    | 44              | 29,5 | 48            | 24,7 | 92    | 26,8 | 0,328    |
| Sim                                    | 105             | 70,5 | 146           | 75,3 | 251   | 73,2 |          |
| <b>% de perda de peso</b>              |                 |      |               |      |       |      |          |
| =< 10%                                 | 98              | 65,8 | 119           | 61,3 | 217   | 63,3 | 0,430    |
| > 10%                                  | 51              | 34,2 | 75            | 38,7 | 126   | 36,7 |          |
| <b>Tosse</b>                           |                 |      |               |      |       |      |          |
| Não                                    | 5               | 3,2  | 1             | 0,5  | 6     | 1,7  | 0,092    |
| Sim                                    | 151             | 96,8 | 194           | 99,5 | 345   | 98,3 |          |
| <b>Tempo de tosse (semanas)</b>        |                 |      |               |      |       |      |          |
| 0  -- 3 semanas                        | 38              | 26,2 | 61            | 32,6 | 99    | 29,8 | 0,227    |
| >= 3 semanas                           | 107             | 73,8 | 126           | 67,4 | 233   | 70,2 |          |
| <b>Expectoração</b>                    |                 |      |               |      |       |      |          |
| Não                                    | 51              | 32,7 | 39            | 20,0 | 90    | 25,6 | 0,010    |
| Sim                                    | 105             | 67,3 | 156           | 80,0 | 261   | 74,4 |          |
| <b>Tempo de expectoração (semanas)</b> |                 |      |               |      |       |      |          |
| 0  -- 3 semanas                        | 76              | 50,7 | 104           | 55,3 | 180   | 53,3 | 0,443    |
| >= 3 semanas                           | 74              | 49,3 | 84            | 44,7 | 158   | 46,7 |          |
| <b>Febre</b>                           |                 |      |               |      |       |      |          |
| Não                                    | 42              | 26,9 | 56            | 28,9 | 98    | 28,0 | 0,720    |
| Sim                                    | 114             | 73,1 | 138           | 71,1 | 252   | 72,0 |          |
| <b>Tempo de febre (semanas)</b>        |                 |      |               |      |       |      |          |
| 0  -- 3 semanas                        | 97              | 63,4 | 125           | 65,8 | 222   | 64,7 | 0,651    |
| >= 3 semanas                           | 56              | 36,6 | 65            | 34,2 | 121   | 35,3 |          |
| <b>Catarro com sangue</b>              |                 |      |               |      |       |      |          |
| Não                                    | 114             | 73,1 | 138           | 71,1 | 252   | 72,0 | 0,720    |
| Sim                                    | 42              | 26,9 | 56            | 28,9 | 98    | 28,0 |          |
| <b>Suor noturno</b>                    |                 |      |               |      |       |      |          |

|                         |     |      |     |      |     |      |       |
|-------------------------|-----|------|-----|------|-----|------|-------|
| Não                     | 90  | 57,7 | 114 | 58,8 | 204 | 58,3 | 0,913 |
| Sim                     | 66  | 42,3 | 80  | 41,2 | 146 | 41,7 |       |
| <b>Perda de apetite</b> |     |      |     |      |     |      |       |
| Não                     | 53  | 34,0 | 62  | 31,8 | 115 | 32,8 | 0,732 |
| Sim                     | 103 | 66,0 | 133 | 68,2 | 236 | 67,2 |       |
| <b>Dispneia</b>         |     |      |     |      |     |      |       |
| Não                     | 74  | 47,4 | 73  | 37,4 | 147 | 41,9 | 0,065 |
| Sim                     | 82  | 52,6 | 122 | 62,6 | 204 | 58,1 |       |

\* (peso atual < peso habitual - ep (=0.7)) ep = média de perda de peso da população do estudo

No total, tivemos 80 (22,79%) pacientes diagnosticados como tuberculose pulmonar chamados de casos, sendo 51 do *baseline* e 29 da implementação. Todos os casos foram testados para HIV. Dentre os casos, 18 eram sabidamente portadores de HIV na data da triagem e 3 tiveram o diagnóstico de serem portadores após a inclusão no estudo.

Todos os casos apresentaram queixa de tosse e o tempo de expectoração maior ou igual a 3 semanas apresentou diferença estatisticamente significativa entre os casos e os não casos ( $p = 0,009$ ).

As variáveis comparativas entre casos e não casos que apresentaram diferença significativa como fator de risco ou proteção estão apresentadas na tabela 3. Assim os pacientes com TB pulmonar completaram ensino fundamental, tiveram mais perda de peso, com de mais de 10% do peso corporal, perda de apetite, febre por mais de 3 semanas e suor noturno. Como proteção se destacaram os sintomas de alergia respiratória.

Tabela 3 - Razão de Prevalência (RP) de variáveis significativas ( $p < 0,05$ ) para Tuberculose pulmonar quando comparado com os não casos, Fortaleza-CE. Março de 2011 a dezembro de 2012.

|  | RP    | 95% IC <sup>¥</sup> |
|--|-------|---------------------|
| <b>Escolaridade do chefe de família</b>                          |       |                     |
| Analfabeto/primário incompleto                                   | 1,559 | 0,750 - 3,241       |
| Primário completo  | 1,843 | 0,958 - 3,545       |
| Ginásio ou Fundamental Completo                                  | 2,440 | 1,227 - 4,835       |
| Colegial /Médio/Superior completo                                | 1,000 | -                   |
| <b>Perda de peso (peso atual &lt; peso habitual - ep (=0.7))</b> |       |                     |
| Não  | 1,000 | -                   |
| Sim  | 2,456 | 1,321 - 4,565       |

|  |       |               |
|--|-------|---------------|
| <b>% da Perda de peso</b>                              |       |               |
| =< 10%   | 1,000 | -             |
| > 10%  | 1,593 | 1,019 - 2,491 |
| <b>Tempo de expectoração (semana)</b>                  |       |               |
| 0  -- 3 semanas  | 1,000 | -             |
| >= 3 semanas   | 1,747 | 1,162 – 2,625 |
| <b>Febre</b>   |       |               |
| Não  | 1,000 | -             |
| Sim  | 2,683 | 1,442 – 4,992 |
| <b>Tempo de febre (semana)</b>                         |       |               |
| 0  -- 3 semanas  | 1,000 | -             |
| >= 3 semanas   | 1,611 | 1,092 – 2,377 |
| <b>Suor noturno</b>                                    |       |               |
| Não  | 1,000 | -             |
| Sim  | 1,624 | 1,105 – 2,386 |
| <b>Perda de apetite</b>                                |       |               |
| Não  | 1,000 | -             |
| Sim  | 1,949 | 1,182 – 3,215 |
| <b>Coriza, coceira no nariz ou espirros frequentes</b> |       |               |
| Não  | 1,000 | -             |
| Sim  | 0,466 | 0,299 – 0,726 |

---

¥ Intervalo de confiança de 95%

Na tabela 4, temos a distribuição das variáveis epidemiológicas e clínicas de acordo com o escore clínico Neural TB, utilizado na implementação. Nos pacientes classificados como média ou alta probabilidade, observa-se maior frequência e diferença significativa para homens, com perda de mais de 10% do peso corporal, febre por mais de 3 semanas, catarro com sangue, suor noturno e perda de apetite.

Tabela 4 – Distribuição das variáveis epidemiológicas e clínicas de acordo com a classificação pelo escore clínico Neural TB, Fortaleza – CE. Março de 2011 a Dezembro de 2012.

|  | Classificação Escore Neural TB |      |                           |       | Total |      | <i>p</i> |
|--|--------------------------------|------|---------------------------|-------|-------|------|----------|
|  | Não TB/Baixa Probabilidade     |      | Média /Alta Probabilidade |       | n     | %    |          |
|  | n                              | %    | n                         | %     |       |      |          |
| <b>Gênero</b>                          |                                |      |                           |       |       |      |          |
| Feminino                               | 52                             | 59,1 | 27                        | 25,2  | 79    | 40,5 | < 0,001  |
| Masculino                              | 36                             | 40,9 | 80                        | 74,8  | 116   | 59,5 |          |
| <b>Raça (cor da pele)</b>              |                                |      |                           |       |       |      |          |
| Branca/amarela                         | 18                             | 20,5 | 20                        | 18,7  | 38    | 19,5 | 0,856    |
| Parda/preta                            | 70                             | 79,5 | 87                        | 81,3  | 157   | 80,5 |          |
| <b>Estado civil</b>                    |                                |      |                           |       |       |      |          |
| Casado/união estável                   | 35                             | 39,8 | 44                        | 41,1  | 79    | 40,5 | 0,768    |
| Desquitado/divorciado/separado/viúvo   | 14                             | 15,9 | 13                        | 12,1  | 27    | 13,8 |          |
| Solteiro                               | 39                             | 44,3 | 50                        | 46,7  | 89    | 45,6 |          |
| <b>Escolaridade</b>                    |                                |      |                           |       |       |      |          |
| Analfabeto/primário incompleto         | 19                             | 21,6 | 22                        | 20,6  | 41    | 21,0 | 0,279    |
| Primário completo                      | 25                             | 28,4 | 40                        | 37,4  | 65    | 33,3 |          |
| Ginásio ou Fundamental Completo        | 15                             | 17,0 | 22                        | 20,6  | 37    | 19,0 |          |
| Colegial completo/Superior/Pós         | 29                             | 33,0 | 23                        | 21,5  | 52    | 26,7 |          |
| <b>Nível Sócio-econômico</b>           |                                |      |                           |       |       |      |          |
| A/B                                    | 10                             | 11,4 | 6                         | 5,6   | 16    | 8,2  | 0,281    |
| C                                      | 39                             | 44,3 | 45                        | 42,1  | 84    | 43,1 |          |
| D/E                                    | 39                             | 44,3 | 56                        | 52,3  | 95    | 48,7 |          |
| <b>Perda de peso*</b>                  |                                |      |                           |       |       |      |          |
| Não                                    | 38                             | 43,7 | 10                        | 9,3   | 48    | 24,7 | <0,001   |
| Sim                                    | 49                             | 56,3 | 97                        | 90,7  | 146   | 75,3 |          |
| <b>% de perda de peso</b>              |                                |      |                           |       |       |      |          |
| =< 10%                                 | 70                             | 80,5 | 49                        | 45,8  | 119   | 61,3 | <0,001   |
| > 10%                                  | 17                             | 19,5 | 58                        | 54,2  | 75    | 38,7 |          |
| <b>Tosse</b>                           |                                |      |                           |       |       |      |          |
| Não                                    | 1                              | 1,1  | 0                         | 0,0   | 1     | 0,5  | 0,451    |
| Sim                                    | 87                             | 98,9 | 107                       | 100,0 | 194   | 99,5 |          |
| <b>Tempo de tosse (semanas)</b>        |                                |      |                           |       |       |      |          |
| 0  -- 3 semanas                        | 31                             | 36,0 | 30                        | 29,7  | 61    | 32,6 | 0,434    |
| >= 3 semanas                           | 55                             | 64,0 | 71                        | 70,3  | 126   | 67,4 |          |
| <b>Expectoração</b>                    |                                |      |                           |       |       |      |          |
| Não                                    | 16                             | 18,2 | 23                        | 21,5  | 39    | 20,0 | 0,594    |
| Sim                                    | 72                             | 81,8 | 84                        | 78,5  | 156   | 80,0 |          |
| <b>Tempo de expectoração (semanas)</b> |                                |      |                           |       |       |      |          |

|                                 |    |      |    |      |     |      |        |
|---------------------------------|----|------|----|------|-----|------|--------|
| 0  -- 3 semanas                 | 45 | 52,9 | 59 | 57,3 | 104 | 55,3 | 0,559  |
| >= 3 semanas                    | 40 | 47,1 | 44 | 42,7 | 84  | 44,7 |        |
| <b>Febre</b>                    |    |      |    |      |     |      |        |
| Não                             | 46 | 52,3 | 10 | 9,4  | 56  | 28,9 | <0,001 |
| Sim                             | 42 | 47,7 | 96 | 90,6 | 138 | 71,1 |        |
| <b>Tempo de febre (semanas)</b> |    |      |    |      |     |      |        |
| 0  -- 3 semanas                 | 67 | 77,0 | 58 | 56,3 | 125 | 65,8 | 0,003  |
| >= 3 semanas                    | 20 | 23,0 | 45 | 43,7 | 65  | 34,2 |        |
| <b>Catarro com sangue</b>       |    |      |    |      |     |      |        |
| Não                             | 71 | 81,6 | 67 | 62,6 | 138 | 71,1 | 0,004  |
| Sim                             | 16 | 18,4 | 40 | 37,4 | 56  | 28,9 |        |
| <b>Suor noturno</b>             |    |      |    |      |     |      |        |
| Não                             | 69 | 78,4 | 45 | 42,5 | 114 | 58,8 | <0,001 |
| Sim                             | 19 | 21,6 | 61 | 57,5 | 80  | 41,2 |        |
| <b>Perda de apetite</b>         |    |      |    |      |     |      |        |
| Não                             | 39 | 44,3 | 23 | 21,5 | 62  | 31,8 | 0,001  |
| Sim                             | 49 | 55,7 | 84 | 78,5 | 133 | 68,2 |        |
| <b>Dispneia</b>                 |    |      |    |      |     |      |        |
| Não                             | 35 | 39,8 | 38 | 35,5 | 73  | 37,4 | 0,555  |
| Sim                             | 53 | 60,2 | 69 | 64,5 | 122 | 62,6 |        |

\* (peso atual < peso habitual - ep (=0.7)) ep= média de perda de peso da população do estudo

Foi prescrito tratamento para TB para 45 pacientes do *baseline* e para 23 pacientes da implementação. Na implementação, nos grupos não TB e baixa probabilidade, tivemos prescrição de tratamento para TB para 8 pacientes, todos com diagnóstico dado por baciloscopia positiva; enquanto nos grupos média e alta probabilidade houve prescrição de tratamento para tuberculose em 15 pacientes, todos com diagnóstico dado por baciloscopia positiva. Dos 23 pacientes (19 com baciloscopia positiva) da implementação que apresentaram crescimento de *Mycobacterium tuberculosis* em cultura, 6 foram classificados como não TB ou baixa probabilidade e 17 como média ou alta probabilidade.

Quando comparado ao diagnóstico realizado através da baciloscopia do escarro, cultura do escarro ou diagnóstico clínico-radiológico em conjunto, o escore clínico Neural TB apresentou sensibilidade de 75,9%, especificidade de 48,8% e acurácia de 55% (tabela 5).

Tabela 5 – Análise do escore clínico Neural TB supondo prevalência de TB estimada em 22,8% (80/351), Fortaleza, CE. Março de 2011 a Dezembro de 2012.

|  | Neural TB | 95% IC <sup>‡</sup> |
|--|-----------|---------------------|
| <b>Sensibilidade</b>                     | 75,9%     | 60,4% - 91,4%       |
| <b>Especificidade</b>                    | 48,8%     | 41,2% - 56,4%       |
| <b>Acurácia</b>                          | 55%       | -                   |
| <b>Valor preditivo positivo</b>          | 30,4%     | -                   |
| <b>Valor preditivo negativo</b>          | 87,3%     | -                   |
| <b>Falso positivo</b>                    | 69,6%     | -                   |
| <b>Falso negativo</b>                    | 12,7%     | -                   |
| <b>Razão de verossimilhança positiva</b> | 1,5       | -                   |
| <b>Razão de verossimilhança negativa</b> | 2,0       | -                   |

<sup>‡</sup>Intervalo de confiança de 95%

O uso do escore clínico Neural TB foi capaz de diminuir o tempo entre a triagem e a leitura da lâmina para baciloscopia em 1 dia (de 3,2 para 2,6 dias;  $p < 0,001$ ). Apesar de diminuir o tempo para início do tratamento em média 4 dias, com relação ao grupo *baseline* (de 8,2 para 4 dias), essa diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,166$ ).

Tabela 6 – Intervalo de tempo entre a data da triagem e desfechos de acordo com fase do estudo, Fortaleza, CE. Março de 2011 a Dezembro de 2012.

|                                     | Fase do Estudo  | N   | Média  | DP <sup>§</sup> | Mediana | <i>p</i> |
|-------------------------------------|-----------------|-----|--------|-----------------|---------|----------|
| <b>tempo triagem vs cultura</b>     | <i>Baseline</i> | 114 | 2,351  | 2,234           | 2,0     | <0,001   |
|                                     | Implementação   | 92  | 6,478  | 6,241           | 5,0     |          |
| <b>tempo triagem vs rx</b>          | <i>Baseline</i> | 136 | 13,456 | 28,455          | 0,0     | <0,001   |
|                                     | Implementação   | 150 | 2,360  | 10,982          | 1,0     |          |
| <b>tempo triagem vs tratamento</b>  | <i>Baseline</i> | 45  | 8,222  | 13,191          | 4,0     | 0,166    |
|                                     | Implementação   | 22  | 4,091  | 8,071           | 1,0     |          |
| <b>tempo triagem vs diagnóstico</b> | <i>Baseline</i> | 104 | 3,298  | 2,676           | 3,0     | <0,001   |
|                                     | Implementação   | 85  | 2,635  | 9,021           | 1,0     |          |

<sup>§</sup> Desvio padrão

Dos 51 casos da fase *baseline*, 38 tiveram o diagnóstico por baciloscopia. Na fase implementação, dos 29 casos, 25 tiveram o diagnóstico por baciloscopia. Doze pacientes não coletaram escarro no *baseline* e 85 na implementação.

Tabela 7 – Distribuição dos casos de Tuberculose Pulmonar de acordo com o critério utilizado para o diagnóstico, Fortaleza - CE. Março de 2011 a Dezembro de 2012.

| <b>Diagnóstico</b>                  | <i>Baseline</i> (n) | Implementação (n) |
|-------------------------------------|---------------------|-------------------|
| <b>Baciloscopia</b>                 | 38                  | 25                |
| <b>Cultura</b>                      | 6                   | 4                 |
| <b>Critério Clínico-radiológico</b> | 7                   | 0                 |
| <b>Total</b>                        | 51                  | 29                |

## Discussão

O escore clínico Neural TB apresentou acurácia de 55% na presente pesquisa. Isso significa que ele foi capaz de detectar mais da metade dos casos de TB pulmonar apenas através de uma entrevista, tomando como base os principais sintomas de tuberculose conhecidos na literatura. De modo que ele pode ser útil no auxílio diagnóstico para casos onde baciloscopia não está disponível ou em casos de TB com baciloscopia negativa; comumente nessas situações, o diagnóstico é rotineiramente feito utilizando-se critérios clínicos e radiológicos (SIDDIQI; LAMBERT; WALLEY, 2003).

Os resultados aqui mostrados sugerem que o escore clínico pode ser uma ferramenta útil na detecção de casos de TB pulmonar. Por sua simplicidade, não necessita de equipamentos caros e complexos para sua execução. Ao ser utilizado por um profissional treinado, o questionário poderá gerar informações sobre encaminhamentos ou pedidos de exames na abordagem do paciente sintomático respiratório, ou ainda ajudar na decisão sobre início do tratamento.

Em artigo publicado em 2008, o diagnóstico da tuberculose é dividido em dois mundos: um deles dispõe de todas as tecnologias mais modernas, incluindo cultura, amplificação de ácidos nucléicos, diagnóstico molecular e técnicas radiológicas sofisticadas como tomografia computadorizada e tomografia por emissão de pósitrons; o outro possui apenas baciloscopia do escarro e ocasionalmente raio x. O nordeste do Brasil se enquadra então neste mundo onde há dificuldade diagnóstica de toda sorte; quer seja pela dificuldade de acesso aos serviços de saúde como dificuldades de realização de baciloscopias ou raio x (DAVIES; PAI, 2008).

Nesta pesquisa, o escore clínico Neural TB foi capaz de diminuir o tempo entre a triagem e o diagnóstico por leitura da lâmina em 1 dia. Apesar de diminuir o tempo para início do tratamento em média 4 dias, com relação ao grupo *baseline*, essa diferença não foi

estatisticamente significativa. Isso provavelmente se deveu ao tamanho da amostra, o aumento da casuística poderia alterar esse achado.

A efetividade deste escore foi avaliada na atenção básica e encontrou sensibilidade maior que a obtida nessa pesquisa. Em um estudo descritivo-analítico transversal, 1365 pacientes com sintomas respiratórios (tosse por pelo menos 1 semana) atendidos no setor de Pneumologia em Unidade Básica de Saúde de nível secundário da cidade do Rio de Janeiro, no período de setembro de 2006 a julho de 2007, responderam um questionário padronizado do sistema Neural TB, aplicado pela equipe de enfermagem (MACIEL; KRITSKI, 2011). A diferença na sensibilidade encontrada pode dever-se às diferenças no local do estudo (referência vs atenção básica), pacientes incluídos (sintomáticos respiratórios vs suspeitos de TB pulmonar) e maior prevalência de infecção por HIV nos pacientes do presente estudo.

Os grupos *baseline* e implementação não apresentaram diferença estatisticamente significativa com relação às características epidemiológicas e clínicas, exceto para expectoração, sugerindo homogeneidade entre os grupos. A queixa de tosse esteve presente em todos os 80 casos do estudo e o tempo de expectoração maior ou igual a 3 semanas foi estatisticamente significativo entre os grupos caso e não caso. Segundo as recomendações da OMS e do Ministério da Saúde, a procura de casos novos de TB deve ser realizada por meio da busca de pessoas que apresentem tosse e/ou expectoração por mais de duas ou três semanas (sintomático respiratório), daí a importância desse sintoma.

Outra variável significativa dentre os pacientes com TB pulmonar foi perda de peso. Fato já observado em trabalho anterior, que estudando pacientes suspeitos de TB pulmonar, que procuraram a atenção básica, encontrou a perda de peso como o sintoma que diferenciava pacientes com TB pulmonar daqueles com outras doenças respiratórias (ALCÂNTARA; KRITSKI; FERREIRA, 2012). Alergia respiratória deve ser sempre indagada na avaliação de pacientes com queixa de tosse prolongada, tendo se mostrado aqui fator de proteção.

Dos achados associados ao escore de alta e média probabilidade foram encontrados fatores já conhecidos e implicados com o diagnóstico de TB pulmonar, tais como: maior acometimento de indivíduos do sexo masculino (GUSTAFSON *et al.*, 2004), perda de mais de 10% do peso corporal, febre por mais de 3 semanas, catarro com sangue, suor noturno e perda de apetite.

A maioria dos pacientes teve o tratamento da TB iniciado através da baciloscopia do escarro. Escarro colhido pela manhã tem repetidamente mostrado maior carga bacilar e maior sensibilidade que escarros ao longo do dia (VAN DEUN *et al.*, 2002) (SCHOCH *et al.*, 2007).

O Ministério da Saúde do Brasil recomenda que a baciloscopia do escarro deva ser realizada em, no mínimo, duas amostras: uma por ocasião da primeira consulta e outra, independentemente do resultado da primeira, na manhã do dia seguinte, preferencialmente ao despertar. Nos casos em que há indícios clínicos e radiológicos de suspeita de TB e as duas amostras de diagnóstico apresentem resultado negativo, podem ser solicitadas amostras adicionais (BRASIL. Ministério da Saúde, 2011).

O escore agiliza o diagnóstico na medida em que solicita o exame do escarro no mesmo dia do atendimento e liberação do paciente da unidade apenas após o resultado da mesma para aqueles com alta probabilidade. É recomendável que essa prática inclua também aqueles com média probabilidade. Otimização da baciloscopia do escarro tem sido reconhecida como prioridade pela OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007). Estratégias que incorporam baciloscopia no mesmo dia da visita ao centro de saúde tem o potencial de melhorar enormemente o diagnóstico. Baciloscopia do escarro no mesmo dia é tão acurado quanto a baciloscopia padrão (DAVIS *et al.*, 2012). A necessidade de o paciente fazer várias visitas ao centro de saúde para fornecer amostras de escarro causa inconveniências e gera custos maiores para o próprio paciente, com consequente maior chance de não retornar para fornecer amostras ou buscar o resultado (BOTHA *et al.*, 2008) (SQUIRE *et al.*, 2005). Falha em completar o processo diagnóstico conduz a piores desfechos e manutenção da transmissão.

Taxas de abandono do processo diagnóstico de até 37% tem sido documentadas. Na Etiópia (África), 243 pacientes suspeitos de TB pulmonar forneceram duas amostras de escarro no mesmo dia (1 hora de intervalo entre coleta de amostras), seguido pelo método padrão da amostra na manhã do dia seguinte. Dos 52 pacientes diagnosticados com tuberculose através da microscopia do escarro, 49/52 (94%) foram detectados pelos escarros no mesmo dia e 51/52 (98%) foram detectados pelo método padrão. (CAMBANIS *et al.*, 2006).

Esse instrumento pode auxiliar ainda na implementação de medidas de controle da doença na medida em que pode indicar a utilização de máscaras durante a permanência no hospital daqueles com risco médio e alto para TB.

A aplicação do questionário toma cerca de 10-15 minutos, que pode ser um fator complicador numa emergência, como também não detecta pacientes com sintomas pouco usuais.

Em resumo, o Escore Neural TB se mostrou capaz de identificar somente pela entrevista cerca de 55% dos pacientes com TB, numa emergência de doenças infecciosas.

Mostrando-se uma ferramenta útil para auxiliar o médico na tomada de decisão, haja vista o encurtamento do tempo para o diagnóstico.

Agradecimento à CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pelo financiamento de bolsa do programa REUNI de Orientação e Operacionalização da Pós-Graduação articulada à Graduação à autora do trabalho.

## REFERÊNCIAS

ALCÂNTARA, C. C. S. D.; KRITSKI, A. L.; FERREIRA, V. G. **Fatores associados à tuberculose pulmonar em pacientes que procuraram serviços de saúde de referência para tuberculose.** 2012.

APERS, L. et al. A comparison of direct microscopy, the concentration method and the Mycobacteria Growth Indicator Tube for the examination of sputum for acid-fast bacilli. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 7, n. 4, p. 376-381, 2003. ISSN 1027-3719.

BOTHA, E. et al. From suspect to patient: tuberculosis diagnosis and treatment initiation in health facilities in South Africa. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 12, n. 8, p. 936-941, 2008. ISSN 1027-3719.

CAMBANIS, A. et al. A one-day method for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in rural Ethiopia [Short Communication]. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 10, n. 2, p. 230-232, 2006. ISSN 1027-3719.

DAVIES, P.; PAI, M. The diagnosis and misdiagnosis of tuberculosis [State of the art series. Tuberculosis. Edited by ID Rusen. Number 1 in the series]. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 12, n. 11, p. 1226-1234, 2008. ISSN 1027-3719.

DAVIS, J. L. et al. Diagnostic accuracy of same-day microscopy versus standard microscopy for pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Infect Dis**, 2012. ISSN 1473-3099.

DUNLAP, N., BASS, J, FUJIWARA, P, ET AL. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 161, n. 4 Pt 1, p. 1376-95, Apr 2000. ISSN 1073-449X

**Global tuberculosis control: WHO report.** Global Tuberculosis Programme, World Health Organization. 2010

GUSTAFSON, P. et al. Tuberculosis in Bissau: incidence and risk factors in an urban community in sub-Saharan Africa. **International journal of epidemiology**, v. 33, n. 1, p. 163-172, 2004. ISSN 0300-5771.

MACIEL, E. L. N.; KRITSKI, A. L. Avaliação de um escore clínico para rastreamento de suspeitos de tuberculose pulmonar. **Rev Saúde Pública**, v. 45, n. 6, p. 1110-6, 2011.

MASE, S. R. et al. Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 11, n. 5, p. 485-95, May 2007. ISSN 1027-3719

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**. EPIDEMIOLOGICA, D. D. V. Brasília/DF, 2011.

\_\_\_\_\_. **Boletim Epidemiológico - Especial Tuberculose**. DEVIT, D. D. V. D. D. T.-. Boletim Epidemiológico. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde/SINAN. **Tuberculose**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

\_\_\_\_\_. **Tuberculose - Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

SCHOCH, O. D. et al. Diagnostic yield of sputum, induced sputum, and bronchoscopy after radiologic tuberculosis screening. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 175, n. 1, p. 80-86, 2007. ISSN 1073-449X.

SIDDIQI, K.; LAMBERT, M.-L.; WALLEY, J. Clinical diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in low-income countries: the current evidence. **Lancet Infect Dis**, v. 3, n. 5, p. 288-296, 2003. ISSN 1473-3099.

SQUIRE, S. et al. Lost'smear-positive pulmonary tuberculosis cases: where are they and why did we lose them? **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 9, n. 1, p. 25-31, 2005. ISSN 1027-3719.

VAN DEUN, A. et al. Optimal tuberculosis case detection by direct sputum smear microscopy: how much better is more? **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 6, n. 3, p. 222-230, 2002. ISSN 1027-3719.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **New technologies for tuberculosis control: a framework for their adoption, introduction and implementation**. 2007

\_\_\_\_\_. **Global Tuberculosis Report 2012**. World Health Organization, 2012

## REFERÊNCIAS

ADAMS, S. T.; LEVESON, S. H. Clinical prediction rules. **BMJ**, v. 344, 2012.

ALCÂNTARA, C. C. S. D.; KRITSKI, A. L.; FERREIRA, V. G. **Fatores associados à tuberculose pulmonar em pacientes que procuraram serviços de saúde de referência para tuberculose.** 2012.

APERS, L. et al. A comparison of direct microscopy, the concentration method and the Mycobacteria Growth Indicator Tube for the examination of sputum for acid-fast bacilli. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 7, n. 4, p. 376-381, 2003. ISSN 1027-3719.

AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS). **Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children.** STANDARDS, C. O. R. O. D.: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2000.

AYVAZIAN, L.; REICHMAN, L.; HERSHFELD, E. Tuberculosis—a comprehensive international approach. In.:DEKKER, M. **History of tuberculosis.**New York, NY, 1993. P. 1-20.

BACTEC™ MGIT™ 960 Mycobacterial Detection System. Disponível em: <<http://www.bd.com/ds/productCenter/MT-BactecMgit960.asp>>. Acesso em: 30 July 2011.

BARNES, P. F. Rapid diagnostic tests for tuberculosis: progress but no gold standard. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 155, n. 5, p. 1497-8, May 1997. ISSN 1073-449X.

BEHR, M. et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis from patients smear-negative for acid-fast bacilli. **Lancet**, v. 353, n. 9151, p. 444, 1999. ISSN 0140-6736.

BENEDEK, T. G. The history of gold therapy for tuberculosis. **Journal of the history of medicine and allied sciences**, v. 59, n. 1, p. 50-89, 2004. ISSN 0022-5045.

BOTHA, E. et al. From suspect to patient: tuberculosis diagnosis and treatment initiation in health facilities in South Africa. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 12, n. 8, p. 936-941, 2008. ISSN 1027-3719.

BRASIL.Ministério da Saúde. **Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço.** Rio de Janeiro, RJ: FUNASA/CRPHF/SBPT, 2002.

\_\_\_\_\_. **Portal da Saúde.** 2008. Disponível em: <[http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=30123](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=30123)>. Acesso em: Fev. 2013.

\_\_\_\_\_. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil** Epidemiológica, D. D. V. Brasília/DF , 2011.

\_\_\_\_\_. **Boletim Epidemiológico - Especial Tuberculose.** DEVIT, D. D. V. D. D. T.-. Boletim Epidemiológico, 2012.

BRASIL.Ministério da Saúde. **Sistema de Informação sobre Mortalidade**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

BRASIL.Ministério da Saúde. **Tuberculose**. Brasília:Ministério da Saúde, Sinan Net, 2011.

\_\_\_\_\_. **Tuberculose** - Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

CAMBANIS, A. et al. A one-day method for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in rural Ethiopia [Short Communication]. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 10, n. 2, p. 230-232, 2006. ISSN 1027-3719.

CASCAO, L. V. C. **Modelos de inteligência computacional para apoio a triagem de pacientes e diagnóstico clínico de tuberculose pulmonar**. Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2011.

DAVIES, P.; PAI, M. The diagnosis and misdiagnosis of tuberculosis [State of the art series. Tuberculosis. Edited by ID Rusen. Number 1 in the series]. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 12, n. 11, p. 1226-1234, 2008. ISSN 1027-3719.

DAVIS, J. L. et al. Diagnostic accuracy of same-day microscopy versus standard microscopy for pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Infect Dis**, 2012. ISSN 1473-3099.

DUBOS, R. The Romance of Death. **Am Lung Assoc Bull**, v. 68, p. 5-6, 1982.

DUBOS, R.; DUBOS, J. **The white plague: tuberculosis**. Man and Society .Boston: Little, Brown and Co., 1952.

DUJARDIN, B. et al. The adequacy of one sputum smear for diagnosing pulmonary tuberculosis. **American journal of public health**, v. 87, n. 7, p. 1234-1235, 1997. ISSN 0090-0036.

DUNLAP, N., BASS, J, FUJIWARA, P, ET AL. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 161, n. 4 Pt 1, p. 1376-95, Apr. 2000. ISSN 1073-449X.

EL-SOLH, A. A. et al. Predicting active pulmonary tuberculosis using an artificial neural network. **Chest**, v. 116, n. 4, p. 968-73, Oct. 1999. ISSN 0012-3692.

FORCHEL, A. **Röntgen-Kuratorium Würzburg e.V.**  
. 1981. Disponível em: < <http://www.wilhelmconradroentgen.de> >. Acesso em: 25 de julho de 2012.

GLOBAL tuberculosis control: WHO report. Global Tuberculosis Programme, World Health Organization, 2010.

GUSTAFSON, P. et al. Tuberculosis in Bissau: incidence and risk factors in an urban community in sub-Saharan Africa. **International journal of epidemiology**, v. 33, n. 1, p. 163-172, 2004. ISSN 0300-5771.

HALE, Y. M.; PFYFFER, G. E.; SALFINGER, M. Laboratory diagnosis of mycobacterial infections: new tools and lessons learned. **Clin Infect Dis**, v. 33, n. 6, p. 834-46, Sep. 2001. ISSN 1058-4838.

HELB, D. et al. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. **J Clin Microbiol**, v. 48, n. 1, p. 229-37, Jan. 2010. ISSN 1098-660X.

HERZER, T. L. **Infecção Latente por Mycobacterium tuberculosis em Portadores de Infecção por HIV/AIDS: Análise Através do uso de Teste Tuberculínico e Teste de Liberação de Interferon-gama**. 2012. (Dissertação de Mestrado). -- Departamento de Saúde Comunitária, Universidade Federal do Ceará, 2012.

HERZOG, B. History of tuberculosis. **Respiration**, v. 65, n. 1, p. 5-15, 1998. ISSN 0025-7931.

KOCH, R. Die Aetiologie der Tuberkulose. **Journal of Molecular Medicine**, v. 11, n. 12, p. 490-492, 1932. ISSN 0946-2716.

KRITSKI, A. **Custo efetividade de novas estratégias para o diagnóstico rápido da tuberculose pulmonar**: Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro 2011.

LALVANI, A.; PAREEK, M. Interferon gamma release assays: principles and practice. **Enferm Infecc Microbiol Clin**, v. 28, n. 4, p. 245-52, Apr. 2010. ISSN 1578-1852.

LAWN, S. D. et al. Diagnostic accuracy of a low-cost, urine antigen, point-of-care screening assay for HIV-associated pulmonary tuberculosis before antiretroviral therapy: a descriptive study. **Lancet Infect Dis**, v. 12, n. 3, p. 201-9, Mar. 2012. ISSN 1474-4457.

LIMA, M. B. D. et al. Estudo de casos sobre abandono do tratamento da tuberculose: avaliação do atendimento, percepção e conhecimentos sobre a doença na perspectiva dos clientes (Fortaleza, Ceará, Brasil). **Cadernos de Saúde Pública**, v. 17, p. 877-885, 2001. ISSN 0102-311X. Disponível em: <  
[http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2001000400021&nrm=iso](http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2001000400021&nrm=iso)>.

MACIEL, E. L. N.; KRITSKI, A. L. Avaliação de um escore clínico para rastreamento de suspeitos de tuberculose pulmonar. **Rev Saúde Pública**, v. 45, n. 6, p. 1110-6, 2011.

MAHONEY, A. M. et al. Using giant African pouched rats to detect tuberculosis in human sputum samples: 2010 findings. **Pan African Medical Journal**, v. 9, n. 1, 2011. ISSN 1937-8688.

MANDELL, G. L.; DOUGLAS JR, R. G.; BENNETT, J. E. **Principles and practice of infectious diseases**, v. 1 and 2, 2010. ISBN 9780443068393.

MASE, S. R. et al. Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 11, n. 5, p. 485-95, May 2007. ISSN 1027-3719.

MEHROTRA, K.; MOHAN, C. K.; RANKA, S. **Elements of Artificial Neural Networks**. Mit Press, 2000. ISBN 9780262133289. Disponível em: <  
[http://books.google.com.br/books?id=6d68Y4Wq\\_R4C](http://books.google.com.br/books?id=6d68Y4Wq_R4C) >.

NOORDHOEK, G. T.; VAN EMBDEN, J. D.; KOLK, A. H. Reliability of nucleic acid amplification for detection of Mycobacterium tuberculosis: an international collaborative quality control study among 30 laboratories. **J Clin Microbiol**, v. 34, n. 10, p. 2522-5, Oct. 1996. ISSN 0095-1137.

PALOMINO, J. C.; LEAO, S. C.; RITACCO, V. **Tuberculosis**, 2007

PEDROZO, C. et al. Clinical scoring system for paediatric tuberculosis in HIV-infected and non-infected children in Rio de Janeiro [Short communication]. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 13, n. 3, p. 413-415, 2009. ISSN 1027-3719.

PFUETZE, K. H. et al. The first clinical trial of streptomycin in human tuberculosis. **Am Rev Tuberc**, v. 71, n. 5, p. 752-4, May 1955. ISSN 0096-0381.

POLING, A. et al. Using giant African pouched rats to detect tuberculosis in human sputum samples: 2009 findings. **Am J Trop Med Hyg**, v. 83, n. 6, p. 1308-10, Dec. 2010. ISSN 1476-1645.

PROSPERI, M. C. et al. Antiretroviral therapy optimisation without genotype resistance testing: a perspective on treatment history based models. **PloS one**, v. 5, n. 10, p. e13753, 2010. ISSN 1932-6203.

SAKULA, A. Robert Koch (1843-1910): Founder of the Science of Bacteriology and Discoverer of the Tubercle Bacillus: A Study of his Life and Work. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 24, n. 4, p. 124, 1983.

SANTANNA, C. et al. Evaluation of a proposed diagnostic scoring system for pulmonary tuberculosis in Brazilian children [Short Communication]. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 10, n. 4, p. 463-465, 2006. ISSN 1027-3719.

SCHOCH, O. D. et al. Diagnostic yield of sputum, induced sputum, and bronchoscopy after radiologic tuberculosis screening. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 175, n. 1, p. 80-86, 2007. ISSN 1073-449X.

SELMAN, A. **Waksman - Biography**. Nobelprize. Disponível em: <  
[http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1952/waksman-bio.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1952/waksman-bio.html) >.  
Acesso em: Jul. 2011.

SIDDIQI, K.; LAMBERT, M.-L.; WALLEY, J. Clinical diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in low-income countries: the current evidence. **Lancet Infect Dis**, v. 3, n. 5, p. 288-296, 2003. ISSN 1473-3099.

SECRETARIA Municipal de Saúde de Fortaleza (SMS.), 2011.

SQUIRE, S. et al. Lost'smear-positive pulmonary tuberculosis cases: where are they and why did we lose them? **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 9, n. 1, p. 25-31, 2005. ISSN 1027-3719.

TOMAN, K. **Toman's tuberculosis: Case detection, treatment, and monitoring: questions and answers.** World Health Organization, 2004. ISBN 9241546034.

VAN DEUN, A. et al. Optimal tuberculosis case detection by direct sputum smear microscopy: how much better is more? **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 6, n. 3, p. 222-230, 2002. ISSN 1027-3719.

WAKSMAN, S. B. Streptomycin: a substance exhibiting antibiotic activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria. . **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine** v. 55, p. 66 - 69, 1944.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **New technologies for tuberculosis control: a framework for their adoption, introduction and implementation.** 2007.

\_\_\_\_\_. **Global Tuberculosis Control: WHO Report.** World Health Organization, 2010.

\_\_\_\_\_. **Commercial serodiagnostic tests for diagnosis of tuberculosis: policy statement** World Health Organization, 2011a.

\_\_\_\_\_. **Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: Policy Statement,** 2011b.

\_\_\_\_\_. **Global Tuberculosis Report 2012.** World Health Organization, 2012.

\_\_\_\_\_. **The use of a commercial loop-mediated isothermal amplification assay (TM-LAMP) for the detection of tuberculosis.** World Health Organisation, May 2013.

ZINK, A. et al. Molecular study on human tuberculosis in three geographically distinct and time delineated populations from ancient Egypt. **Epidemiology and infection**, v. 130, n. 2, p. 239-249, 2003. ISSN 0950-2688.

**APÊNDICES****APÊNDICE A – Ficha de Triagem****DATA:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_**NOME DO PACIENTE:** \_\_\_\_\_

Sinal ou sintoma presente (marcar com X)

|                          |  |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | <i><b>TOSSE HÁ UMA SEMANA OU MAIS</b></i>        |
| <input type="checkbox"/> | <i><b>CATARRO</b></i>                            |
| <input type="checkbox"/> | <i><b>ESCARRO COM SANGUE</b></i>                 |
| <input type="checkbox"/> | <i><b>DOR NO PEITO</b></i>                       |
| <input type="checkbox"/> | <i><b>FALTA DE AR</b></i>                        |
| <input type="checkbox"/> | <i><b>ALTERAÇÃO NA RADIOGRAFIA DE PULMAO</b></i> |

**SE ALGUM DOS ITENS DO BLOCO ACIMA FOR MARCADO, ENCAMINHAR O PACIENTE PARA A PESQUISA.****AVALIADO POR:** \_\_\_\_\_

## APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### TCLE-TB SENSÍVEL

### **Custo efetividade de novas estratégias para o diagnóstico rápido da TB pulmonar**

**Você** esta sendo convidado a participar desta pesquisa que consiste basicamente em responder a um questionário e a fornecer duas amostras de catarro. Pretende-se avaliar a eficácia de diferentes testes para o diagnóstico presuntivo de tuberculose em espécimes escarro de pacientes em diferentes cidades no Brasil. Este estudo será coordenado pelos pesquisadores principais: Dr. Afrânio Kritski, Dra Martha Oliveira, e Dra. Claudia Vater e outros profissionais em atividades no Programa Acadêmico de Tuberculose da Faculdade de Medicina da UFRJ e os seguintes Centros de Saúde: Guadalupe e PAM 13 de maio/SMS/RJ; Itaboraí/SMS/RJ, Macaé/SMS/RJ, Pelotas/SMS/RS, Paranaguá/SMS/PR, Porto Alegre/SES/RS, CRT-Aids-SP, Belo Horizonte/MG, IBIT-Salvador/BA, FEPPS-PoA-RS e Hospitais: HUCFF-UFRJ, Hospital Getulio Vargas/SES/RJ, IPEC-Fiocruz, Hospital Conceição- PoA-RS; Hospital Otávio Mangabeira/SES-BA, Hospital de Guarulhos,SES SP, Hospital Clínicas-UFMG/MG e Hospital São Jose- Fortaleza/CE; esse último recebendo a coordenação local da Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão. Este termo de consentimento explica as várias etapas do estudo. **Você** pode perguntar o que julgar necessário. Durante o estudo **você** será esclarecido quanto aos eventos que possam alterar a sua permanência no estudo.

#### **Procedimentos**

Se **você** concordar em participar deste estudo, responderá a um questionário padronizado que investigará algumas doenças que possam está relacionadas a presença de tuberculose no pulmão.

Será coletado seu escarro espontâneo ou quando necessário escarro induzido com auxílio de um nebulizador com solução salina. A amostra de escarro (catarro) será usada para avaliar por pesquisa e cultura a presença da bactéria causadora da tuberculose. Outros exames laboratoriais que por acaso faça eles foram solicitados pelo médico que o atendeu no hospital pegaremos apenas os resultados destes no laboratório e o usaremos para o estudo.

As respostas que fornecer no questionário serão utilizadas num escore clínico para avaliar o seu risco de ter tuberculose e se ele ajuda na rapidez do seu diagnóstico. Os dados gerados pela análise não serão divulgados nominalmente e sim sob forma de códigos. Se **você** concordar, as amostras biológicas (catarro) serão armazenadas em freezer -80°C nos laboratórios de Micobacteriologia participantes do projeto apenas para avaliar posteriormente os resultados discordantes.

#### **Riscos/Desconfortos**

Algumas das questões que constam dos questionários sobre **seu** estado de saúde e rotina social, **você** pode achar inapropriadas e produzir em **você** algum sentimento indesejável, como por exemplo: **você** não gostar da lembrança de algum sintoma da doença ou **você** não se sentir a vontade para responder sobre bebida alcoólica, mas caso **você** ache necessário, poderá interromper a entrevista a qualquer momento. Os riscos da coleta de escarro (se for induzido)

incluem pequena irritação na garganta e desconforto temporário. Não haverá risco financeiro e todos os testes rotineiros para tuberculose serão realizados.

### **1) Tratamento e compensação por danos**

Se **você** tiver algum problema de saúde em decorrência deste estudo, o tratamento será fornecido pela instituição participante. O custo deste tratamento será totalmente coberto pela Instituição participante que atenda você.

### **2) Alternativas**

Se **você** decidir não participar neste estudo, ou interromper a sua participação a qualquer momento, o seu tratamento médico será mantido na Instituição participante que atendeu você.

### **3) Custos para os participantes**

Não haverá custos para **você**, caso você decida participar deste estudo, nem para o tratamento que porventura necessitar.

### **4) Benefício**

A coleta do seu escarro aos qual **você** irá se submeter ajudará no entendimento do desenvolvimento da tuberculose nas pessoas. Com isso, espera-se que mais conhecimentos científicos sejam obtidos que possibilite identificar métodos mais rápidos de detecção de tuberculose e diminua transmissão do bacilo da TB na comunidade.

### **5) Reembolso**

Não haverá benefícios financeiros para **você** participar do estudo.

### **6) Confidenciabilidade dos dados**

Procedimentos serão adotados pelos responsáveis por este estudo no intuito de proteger a confidencialidade das informações que **você** forneça. As informações serão codificadas e mantidas num local reservado o tempo todo. Somente os pesquisadores principais envolvidos neste estudo terão acesso às informações e aos questionários. Após o término deste estudo, as informações serão transcritas dos questionários para arquivos no computador e aqueles serão mantidos em local reservado. Porém, o acesso permanecerá restrito aos mesmos pesquisadores. Os dados deste estudo poderão ser discutidos com pesquisadores de outras instituições, mas nenhuma identificação será fornecida, portanto serão confidenciais como a lei determina, salvo **você** conceda permissão para isso. Os resultados serão discutidos com você caso seja de sua vontade. Os resultados serão encaminhados para o seu médico. As amostras clínicas (catarro) coletadas e armazenadas serão utilizadas apenas para este estudo.

## **CONSENTIMENTO**

Nos próximos dias, se tiver qualquer dúvida sobre a minha participação neste estudo, poderei utilizar os seguintes números de telefone: 31012352 e 99946710 e entrar em contato com a pesquisadora no Hospital São José: a Dra, Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão.

Em caso de dúvidas relativas à Ética ligar para o Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital São José localizado no 1º andar do próprio hospital ou pelo telefone: 34527880 cujo horário de funcionamento se dá das 08:00h às 17:00h.

A PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA É VOLUNTÁRIA e toda informação pessoal é mantida em sigilo.

**Assinatura do paciente**

\_\_\_\_\_  
Nome do paciente

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Data

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Paciente

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Data

**Para adultos sem capacidade de dar o consentimento**

\_\_\_\_\_  
Nome do Parente ou guardião legal

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Data

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Parente ou guardião legal

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Data

**Relação do responsável com o indivíduo:** \_\_\_\_\_

**Assinatura do Investigador**

\_\_\_\_\_  
Nome do Investigador ou indivíduo  
\com designação aprovada pelo CEP/UFRJ

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Data

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Investigador ou indivíduo  
\com designação aprovada pelo CEP/UFRJ

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Data

**Assinatura da Testemunha**

\_\_\_\_\_  
Nome da Testemunha

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Data

\_\_\_\_\_  
**Testemunha se o indivíduo for analfabeto ou  
incapaz de assinar o seu nome**

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Data

## APÊNDICE C – Questionário

### TRIAGEM DE PACIENTES

#### INFORMAÇÕES PESSOAIS

- Data da triagem          
DD/MM/AA
- Prontuário
- Paciente excluído:  
 Não → Data de assinatura do termo de consentimento (TCLE):          
 DD/MM/AA  
 Sim → Motivo \_\_\_\_\_
- Nome : \_\_\_\_\_
- Nome da mãe: \_\_\_\_\_
- Data de Nascimento:          
DD/MM/AA
- Naturalidade: \_\_\_\_\_
- Sexo:  Masculino  Feminino
- Cor da pele: Branca  Preta  Amarela  Parda   
 (expressa pelo paciente) Indígena  IGN
- Estado civil:  Solteiro(a)  Casado(a)  Junto/amigado(a)  Divorciado(a)  
 Desquitado(a)/separado(a)  Viúvo(a)  Outras   IGN
- CEP:           - Estado: \_\_\_\_\_
- Caso tenha nascido em estado diferente da residência atual, há quantos anos reside neste Município / Estado? anos
- Cidade: \_\_\_\_\_ - Bairro: \_\_\_\_\_
- Endereço: \_\_\_\_\_
- Nº \_\_\_\_\_ / Complemento: \_\_\_\_\_

**- Grau de Instrução do paciente:**

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Não frequenta escola                           | <input type="checkbox"/> Colegial (2º grau) completo / Superior incomp. |
| <input type="checkbox"/> Primário incompleto (até 3ª série fundamental) | <input type="checkbox"/> Superior completo                              |
| <input type="checkbox"/> Primário completo (até 4ª série fundamental)   | <input type="checkbox"/> Pós graduação                                  |
| <input type="checkbox"/> Ginásio completo ou Fundamental completo       | <input type="checkbox"/> IGN  |

**- Grau de Instrução do chefe da família:**

- Analfabeto / primário incompleto (até 3ª série fundamental)
- Primário completo (até 4ª série fundamental)
- Ginásial ou fundamental completo
- Colegial ou médio completo
- Superior completo
- IGN

**- Renda mensal da família** (Valores em reais. Somar as rendas de todos os familiares):**- Aquisição de bens:**

- |                                   |                              |                              |                              |            |   |                      |                      |
|-----------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------|---|----------------------|----------------------|
| Freezer (normal ou porta duplex): | IGN <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Sim <input type="checkbox"/> | Quantidade | → | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Geladeira (simples/ duplex):      | IGN <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Sim <input type="checkbox"/> | Quantidade | → | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Máquina de lavar roupa:           | IGN <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Sim <input type="checkbox"/> | Quantidade | → | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Vídeo cassete / DVD:              | IGN <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Sim <input type="checkbox"/> | Quantidade | → | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| TV em cores:                      | IGN <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Sim <input type="checkbox"/> | Quantidade | → | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Rádio:                            | IGN <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Sim <input type="checkbox"/> | Quantidade | → | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Banheiro:                         | IGN <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Sim <input type="checkbox"/> | Quantidade | → | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Automóvel:                        | IGN <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> | Sim <input type="checkbox"/> | Quantidade | → | <input type="text"/> | <input type="text"/> |

**- Possui empregada mensalista em sua casa:**

- IGN  Não  Sim → Quantidade

**DADOS CLÍNICOS, SINAIS E SINTOMAS****Caso paciente ambulatorial, reponder as questões 1 e 2 abaixo:****1. Qual o principal motivo você veio a unidade de saúde para esta consulta?**

- Tosse     Febre     Expectoração (catarro)     Hemoptóico / Hemoptise  
 Perda de apetite     Sudorese noturna     Dispnéia (Falta de ar)  
 Dor no peito     Chiado no peito     Alteração no Raio X     Cansaço(Astenia)  
 Outros → \_\_\_\_\_

**2. Você procurou a unidade de saúde por orientação de alguém?**

- Decidiu sozinho     Orientado por familiar     Visita domiciliar  
 Encaminhado por outro serviço de saúde (hosp, US, serviço privado), especificar \_\_\_\_\_  
 Orientação na comunidade (varredura, campanhas educativas, reuniões do conselho local, jornais do bairro)  
 Outros: \_\_\_\_\_

**Caso paciente hospitalizado, reponder as questões 1 e 2 abaixo:****1. Qual a causa da internação?****- Causas não médicas:**

- Morador de rua     Alcoolista     Drogadito     Abandono familiar  
 Paciente psiquiátrico     Decidiu sozinho    Outras  \_\_\_\_\_

**- Causas médicas**

- Intolerância medicamentosa     Hepatite medicamentosa     Desnutrição  
 Hemoptise     Comorbidades     Transplante     TB extra pulmonar  
 HIV     TB pleural     Outras: \_\_\_\_\_

**2. Como foi o encaminhamento para a internação?**

- Posto de saúde     UPA     Hospital  
 Contato médico à médico     Outras: \_\_\_\_\_

- **Altura**    cm    **Peso atual**    Kg    **Peso habitual**    Kg

- **Emagrecimento (%)**:  $\frac{(\text{Peso habitual} - \text{Peso atual}) \times 100}{\text{Peso habitual}}$  =   %

Tempo de emagrecimento   semanas

| Tempo   | Perda importante de peso (%) | Perda grave de peso (%) |
|---------|------------------------------|-------------------------|
| 1 mês   | 5                            | >5                      |
| 3 meses | 7,5                          | >7,5                    |
| 6 meses | 10                           | >10                     |

**- Tosse**

IGN  Não  Sim → Tempo   semanas

**- Expectoração**

IGN  Não  Sim → Tempo   semanas

**- Catarro com sangue**

IGN  Não  Sim → Tempo   semanas

**- Suor noturno**

IGN  Não  Sim → Tempo   semanas

**- Febre**

IGN  Não  Sim → Tempo   semanas

**- Perda de apetite**

IGN  Não  Sim → Tempo   semanas

**- Dispnéia (Falta de ar)**

IGN  Não  Sim → Tempo   semanas

Se a resposta for **sim**, responder as questões abaixo:

1. Possui ou já possuiu cansaço ou falta de ar em repouso?

IGN  NÃO  SIM

2. Apresenta cansaço maior do que pessoas de sua idade durante a atividade física?

IGN  NÃO  SIM

3. Já interrompeu alguma atividade do dia-a-dia por cansaço ou falta de ar?

IGN  NÃO  SIM

**- Dor no peito**

IGN  Não  Sim → Tempo   semanas

- Possui ou já possuiu chiado no peito → IGN  Não  Sim
- Já acordou com falta de ar, chiado no peito ou tosse → IGN  Não  Sim
- Coriza, coceira no nariz ou espirros freqüentes → IGN  Não  Sim

### HISTÓRICO DE TUBERCULOSE

- Tratamento anterior para TB → IGN  Não  Sim

Se a resposta for **sim**, responder as questões abaixo:

1. Quantas vezes tratou de TB →
2. Ano do último tratamento para TB →
3. Local da tuberculose  
 IGN     Pulmonar     Extra-pulmonar     Pulmonar + Extra pulmonar
4. Desfecho do tratamento  
 IGN     Cura     Tto completo     Abandono     Falência

### NOS ÚLTIMOS DOIS ANOS

- Internação hospitalar → IGN  Não  Sim
- Permanência em instituição prisional ou delegacia → IGN  Não  Sim
- Permanência em casa de apoio (idoso, dependente química) → IGN  Não  Sim
- Contato com TB pulmonar positiva → IGN  Não  Sim
- Se a resposta for **sim**, o escarro era positivo → IGN  Não  Sim
- Contato com TB pulmonar resistente → IGN  Não  Sim

### HÁBITOS

- Tabagismo → IGN   Jamais fumou     Ex-fumante     Fumante

Se a resposta for **fumante** ou **ex-fumante**, responder as questões abaixo:

1. Número de cigarros que fuma/ fumava por dia
2. Número de meses que fuma/fumou
3. Número de anos que fuma/fumou
4. Se ex-fumante, há quantos anos parou de fumar?

- Consome bebidas alcoólicas

IGN     Nunca consumiu     Já consumiu     Consome

Já sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida? → IGN  Não  Sim

Recebeu críticas ao modo de beber? → IGN  Não  Sim

Bebe pela manhã para diminuir o nervosismo ou ressaca? → IGN  Não  Sim

Sente-se culpado pela maneira de beber? → IGN  Não  Sim

--- Se **duas das respostas** acima forem positivas, marcar **critério CAGE positivo** -----

**Critério CAGE:** → IGN  Negativo  Positivo

### HIV/SIDA

-Exame realizado → IGN  Não  Sim

-Ano do Exame →

-Resultado → Pendente  Negativo  Positivo

- Uso de anti-retroviral?  IGN  Não  Sim → Data do início:        
DD/MM/AA

### ANÁLISE DO ENTREVISTADOR PÓS DADOS CLÍNICOS, SINAIS E SINTOMAS

Provável TB       Provável TB resistente       Não TB

### CONDUTA A SER UTILIZADA

#### Exames:

- BAAR 2 amostras
- Raio X de tórax
- BAAR + Raio X de tórax
- BAAR + cultura
- BAAR + cultura + Raio X de tórax
- Outro \_\_\_\_\_

#### Outras condutas:

---



---



---

### RESULTADO ESCORE:

Baixa probabilidade       Média probabilidade       Alta probabilidade

- Como o entrevistador avalia as respostas da entrevista realizada?   Notas de 1 a 10

- Avaliado por: \_\_\_\_\_

## CONSULTA/AVALIAÇÃO MÉDICA

RAIO X DE TÓRAX :

- Data do RX →        
DD/MM/AA

- Cavitação → IGN  Não  Sim

- Padrão:

Típico (alta probabilidade)       Compatível (média probabilidade)  
 Atípico (baixa probabilidade) →  TB inativa seqüela  Outra doença  Normal  IGN

**Padrão típico** [Infiltrado em lobos(s) superior(es) e/ou segmento apical de lobo inferior]

**Compatível** [Alargamento mediastinal ou linf. Hilar, padrão miliar, ou derrame pleural]

**Atípico**[Qualquer outro padrão]

- Probabilidade de TB clínico-radiológico    %

### Comorbidades

|   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Doença renal crônica | <input type="checkbox"/> Doenças hepáticas      |
| <input type="checkbox"/> Alcoolismo           | <input type="checkbox"/> Uso de corticóides     |
| <input type="checkbox"/> Neoplasia maligna    | <input type="checkbox"/> Transplante de órgãos  |
| <input type="checkbox"/> Diabetes Tipo II     | <input type="checkbox"/> Silicose Pulmonar      |
| <input type="checkbox"/> DPOC                 | <input type="checkbox"/> Doença pulmonar difusa |
| <input type="checkbox"/> Sem comorbidades     | <input type="checkbox"/> Outra → _____          |





Aspecto do escarro:  Saliva  Muco purulento  Sanguinolento  Liquefeito

Tipo  LBA  Lavado traqueal  Espontâneo  Induzido

Método:  Ziehl  Fluorescência

Resultado do BAAR (1ª amostra):

IGN  Negativo  Positivo →  com nº de cruces IGN  paucibacilar  
 1+  2+  3+  4+  IGN

Data do resultado do BAAR:   
 DD/MM/AA:

Responsável pela coleta: \_\_\_\_\_

Responsável pelo exame: \_\_\_\_\_

Data do recebimento do resultado da baciloscopia pelo médico/enfermeiro:

DD/MM/AA

**- Escarro (2ª amostra)**

**Número da amostra:**

Data da coleta do escarro   
 DD/MM/AA

Data do recebimento no lab   
 DD/MM/AA

Aspecto do escarro:  Saliva  Muco purulento  Sanguinolento  Liquefeito

Tipo  LBA  Lavado traqueal  Espontâneo  Induzido

Método:  Ziehl  Fluorescência

Resultado do BAAR (2ª amostra):

IGN  Negativo  Positivo →  com nº de cruces IGN  paucibacilar  
 1+  2+  3+  4+  IGN

Data do resultado do BAAR   
 DD/MM/AA

Responsável pela coleta: \_\_\_\_\_

Responsável pelo exame: \_\_\_\_\_

Data do recebimento do resultado da baciloscopia pelo médico/enfermeiro:

DD/MM/AA

**Resultado do BAAR ao final do primeiro mês após a triagem:**

Realizou o exame:  IGN  Não Motivo: \_\_\_\_\_  
 Sim → **Data do resultado** do BAAR \_\_\_\_\_  
DD/MM/AA

Resultado do BAAR:

IGN  Negativo  Positivo →  com nº de cruces IGN  paucibacilar  
 1+  2+  3+  4+  IGN

Responsável pela coleta: \_\_\_\_\_

Responsável pelo exame: \_\_\_\_\_

**Resultado do BAAR no seguimento clínico (2 meses pós a triagem):**

Realizou o exame:  IGN  Não Motivo: \_\_\_\_\_  
 Sim **Data do resultado** do BAAR → \_\_\_\_\_  
DD/MM/AA

Resultado do BAAR:

IGN  Negativo  Positivo →  com nº de cruces IGN  paucibacilar  
 1+  2+  3+  4+  IGN

Responsável pela coleta: \_\_\_\_\_

Responsável pelo exame: \_\_\_\_\_

**- Diagnóstico:**

Amostra:  1ª amostra  2ª amostra  3ª amostra (caso na ausência das duas amostras)  
 Pool

**Método utilizado p/ cultura:**

MGIT 960  LJ  Ogawa  Outro → \_\_\_\_\_

**- Resultados da cultura**

| HISTÓRICO BACTERIOLÓGICO |         |        |        |        |        |        |
|--------------------------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                          | Triagem | 2º mês | 3º mês | 4º mês | 5º mês | 6º mês |
| Nº da cepa               |         |        |        |        |        |        |
| Data do recebimento      |         |        |        |        |        |        |
| Horário do recebimento   |         |        |        |        |        |        |
| Data do processamento    |         |        |        |        |        |        |



|   |  |  |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|--|--|
| Resistência<br>(Escrever o número<br>correspondente às<br>drogas) |  |  |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|--|--|

**1-Rifampicina, 2- Isoniazida, 3-Pirazinamida, 4-Etambutol, 5-Etionamida, 6-Estreptomicina, 7-Ofloxacina, 8-Moxifloxacina, 9-Clofazimina, 10-Levofloxacina, 11-Canamicina, 12-Amicacina, 13-Terizidona**

- Método do teste:  GIT 960  Proporções  Rema  Outro: \_\_\_\_\_

- Data do recebimento do resultado de TSA pelo médico **Triagem** →          
DD/MM/AA

- Data do recebimento do resultado de TSA pelo médico **1º mês** →          
DD/MM/AA

- Data do recebimento do resultado de TSA pelo médico **2º mês** →          
DD/MM/AA

### Testes moleculares de resistência

GenXpert realizado?  Sim  Não  IGN

**Caso sim, responder as questões abaixo:**

Data da coleta:

Data do recebimento no laboratório:

Data do resultado:

**Resultado:**

IGN  Não detectado  Detectado →  Sensível  Rif Resistente

Data do recebimento do resultado do GenXpert pelo médico: DD/MM/AA

Responsável pelo exame: \_\_\_\_\_

Fita Hain realizado?  Sim  Não  IGN

**Caso sim, responder as questões abaixo:**

Data da coleta:

Data do recebimento no laboratório:

Data do resultado:

**Resultado:**

IGN  Não detectado  Detectado → Isoniazida:  Sensível  Resistente

Rifampicina: →  Sensível  Resistente

Marcar com um X a reprodução da fita:

|                            |                          |
|----------------------------|--------------------------|
| Control of the conjugate   | <input type="checkbox"/> |
| Amplification control      | <input type="checkbox"/> |
| Amplification control MTBC | <input type="checkbox"/> |
| Control <i>rpoB</i>        | <input type="checkbox"/> |
| <i>rpoB</i> Wild type 1    | <input type="checkbox"/> |
| <i>rpoB</i> Wild type 2    | <input type="checkbox"/> |
| <i>rpoB</i> Wild type 3    | <input type="checkbox"/> |
| <i>rpoB</i> Wild type 4    | <input type="checkbox"/> |
| <i>rpoB</i> Wild type 5    | <input type="checkbox"/> |
| <i>rpoB</i> Wild type 6    | <input type="checkbox"/> |
| <i>rpoB</i> Wild type 7    | <input type="checkbox"/> |
| <i>rpoB</i> Wild type 8    | <input type="checkbox"/> |
| <i>rpoB</i> Mut 1          | <input type="checkbox"/> |
| <i>rpoB</i> Mut 2A         | <input type="checkbox"/> |
| <i>rpoB</i> Mut 2B         | <input type="checkbox"/> |
| <i>rpoB</i> Mut 3          | <input type="checkbox"/> |
| Control <i>katG</i>        | <input type="checkbox"/> |
| <i>katG</i> Wild type 1    | <input type="checkbox"/> |
| <i>katG</i> Mut 1          | <input type="checkbox"/> |
| <i>katG</i> Mut 2          | <input type="checkbox"/> |
| Control <i>inhA</i>        | <input type="checkbox"/> |
| <i>inhA</i> Wild type 1    | <input type="checkbox"/> |
| <i>inhA</i> Wild type 2    | <input type="checkbox"/> |
| <i>inhA</i> Mut 1          | <input type="checkbox"/> |
| <i>inhA</i> Mut 2          | <input type="checkbox"/> |
| <i>inhA</i> Mut 3A         | <input type="checkbox"/> |
| <i>inhA</i> Mut 3B         | <input type="checkbox"/> |

Data do recebimento do resultado da fita pelo médico:

|                      |                      |                      |                      |                      |                      |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| <input type="text"/> |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|

Responsável pelo exame: \_\_\_\_\_



Choque/ Púrpura  Nefrite intersticial  Rabdomiólise/ Insuficiência renal

2. Quais as **menores** reações adversas → Prurido  Anorexia

Náuseas/ Vômitos  Dor abdominal  Dor articular  
 Neurite periférica  Euforia  Ansiedade  Cefaléia  
 Insônia/ Sonolência  Acne  Hiperuricemia  Febre  
 Hipotensão ortostática  Ginecomastia

- **Interrupção do tratamento?** IGN  Não  Sim

- **Mudança de esquema de tratamento para TB** → IGN  Não  Sim

Se a resposta for **sim**, responder as questões abaixo:

1. Data da mudança →         IGN

DD/MM/AA

2. Fármacos utilizados →  Rifampicina  Isoniazida  Pirazinamida  
 Etambutol  Etionamida  Estreptomicina  Ofloxacina  Moxifloxacina  
 Clofazimina  Levofloxacina  Canamicina  Amicacina  Terizidona  
 Outros: \_\_\_\_\_

3. Motivo →  Reação adversa  Interação medicamentosa  Falência   
 Outro: \_\_\_\_\_

- **Suspensão do tratamento para TB** → IGN  Não  Sim  NSA

Se a resposta for **sim**, quantos dias?

### AVALIAÇÃO CLÍNICA

- **Tosse** →  IGN  Não  Sim

- **Peso atual**       Kg

- **Febre** →  IGN  Não  Sim

- **Expectoração** →  IGN  Não  Sim

- **Outros sintomas:**

---



---



---

- Alterações evolutivas nos sinais e sintomas? → IGN  Não  Sim

- Avaliação clínica → Melhora  Piora  Inalterada

### RAIO X DE TÓRAX

-Raio X realizado →  IGN  Não  Sim → Data do RX        
DD/MM/AA

- *Follow-up* do RX de Tórax (comparar o RXT inicial com o atual):

Melhora  Piora  Inalterado

Observações: \_\_\_\_\_



