



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Sandra Regina Rodrigues Monteiro

**Análise do tempo entre o diagnóstico e sua efetiva utilização no início do
tratamento dos pacientes com tuberculose resistente, atendidos no estado do Rio
de Janeiro**

Rio de Janeiro

2016

Sandra Regina Rodrigues Monteiro

Análise do tempo entre o diagnóstico e sua efetiva utilização no início do tratamento dos pacientes com tuberculose resistente, atendidos no estado do Rio de Janeiro

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Epidemiologia em Saúde Pública. Área de Concentração: Epidemiologia Aplicada aos Serviços de Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Cesar Basta.

Rio de Janeiro

2016

Catálogo na fonte
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

M775a Monteiro, Sandra Regina Rodrigues
Análise do tempo entre o diagnóstico e sua efetiva
utilização no início do tratamento dos pacientes com
tuberculose resistente atendidos no estado do Rio de Janeiro. /
Sandra Regina Rodrigues Monteiro. -- 2016.
56 f. : tab. ; mapas

Orientador: Paulo Cesar Basta.
Dissertação (Mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola
Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2016.

1. Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos.
2. Sistemas de Informação. 3. Testes Imediatos. 4. Sensibilidade
e Especificidade. 5. Qualidade de Vida. 6. Notificação de
Doenças. I. Título.

CDD – 22.ed. – 616.995098153

Sandra Regina Rodrigues Monteiro

**Análise do tempo entre o diagnóstico e sua efetiva utilização no início do
tratamento dos pacientes com tuberculose resistente, atendidos no estado do Rio
de Janeiro**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Epidemiologia em Saúde Pública. Área de concentração: Epidemiologia Aplicada aos Serviços de Saúde.

Aprovada em: 06 de dezembro de 2016.

Banca Examinadora

Prof.^a Dra. Eunice Atsuko Totumi Cunha
Laboratório Central de Saúde Pública de Mato Grosso do Sul

Prof.^a Dra. Ana Luiza Bierrenbach
Hospital Sírio Libanês - Instituto de Ensino e Pesquisa

Prof. Dr. Paulo Cesar Basta (Orientador)
Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro

2016

A minha amada mãe (*In memoriam*) que me deu a vida
e me ensinou a vivê-la com dignidade, que me iluminou
os caminhos obscuros com afeto e dedicação para que eu
trilhasse sem medo e cheia de esperanças.

AGRADECIMENTOS

À Deus que está a meu lado em todos os momentos da minha vida, dando-me a força necessária para enfrentar os desafios, sustentando-me nas lutas que muitas vezes tenho que enfrentar e ensinando-me todos os dias que o amor é fundamental.

A minha família pelo incentivo de todos os dias, pela compreensão nos momentos de ausência e pela torcida. Sem vocês teria sido muito mais difícil.

Ao Otávio Porto que, desde o início, deu-me incentivo, apoio e condições de, apesar de todos os acontecimentos, seguir em frente.

Ao Professor Paulo Basta pela orientação e pela paciência nos momentos de mais dificuldades.

A cada professor pela dedicação, carinho e acolhida. Por nos passarem o seu saber e nos darem estímulo.

Ao Professor Jesus pela ajuda, pelo incentivo e compreensão nos momentos mais difíceis.

As minhas amigas e companheiras de sala de aula, especialmente: Janine, Nanci, Rosângela Alão, Reginalda, Marneili, Maíra, e Magna. E a todos os colegas que, nos últimos quase dois anos juntos, tornaram-se pessoas mais que especiais na minha vida: uma grande família.

*Lute com determinação, abrace a vida com paixão,
perca com classe e vença com ousadia.
Porque o mundo pertence a quem se atreve
e a vida é muito bela para ser insignificante.*

Charles Chaplin

RESUMO

No contexto do diagnóstico da Tuberculose, a agilidade na liberação do resultado do teste de sensibilidade é de extrema importância para que se inicie o tratamento imediato e adequado, melhorando as condições físicas e a qualidade de vida do paciente, aumentando as chances de cura e quebra da cadeia de transmissão. O objetivo foi analisar as funcionalidades do Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial no diagnóstico da Tuberculose Resistente às Drogas (TBDR), no Estado do Rio de Janeiro, no período de 2013 a 2015. Realizou-se um estudo descritivo transversal, com uso de dados secundários do Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) e do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITE TB), possibilitando avaliar a completude das variáveis do GAL e sua efetiva função como ferramenta para diagnóstico da tuberculose resistente. O tempo médio entre a data de processamento e liberação do teste para diagnóstico da TBDR foi 25 dias para teste de sensibilidade (Método das Proporções), 20 dias para teste de sensibilidade (MGIT) e 4 dias para Teste Rápido Molecular (Gene Xpert). Todavia, o tempo médio entre a liberação do exame e o início do tratamento foi de 88 dias ou 12,6 semanas. Considerando um intervalo de confiança de 95%, a análise do desempenho do Gene Xpert em comparação ao MGIT revelou sensibilidade de 90% (IC 95% 81,9-99,3) e especificidade de 96,6% (IC 95% 94,8-97,9). Atualmente, a utilização de testes rápidos para o diagnóstico, incluindo o Gene Xpert[®] MTB/Rif, favorece a identificação de resistência medicamentosa em até duas horas, trazendo a possibilidade de início de tratamento em menor tempo. Concluímos que o Gene Xpert[®] MTB/Rif teve um bom desempenho na detecção do bacilo e na confirmação de resistência a rifampicina. Todavia, no período em estudo, o tempo médio entre a liberação do teste rápido molecular e o início do tratamento foi muito superior ao desejado. Considerando todas as técnicas de detecção, o tempo transcorrido entre a liberação do exame no GAL e o início do tratamento foi ainda pior e bem superior ao esperado. Foi possível identificar ainda limitações do GAL. A maior parte dos testes de sensibilidade, tanto os provenientes do método das proporções, quanto do MGIT, apresentaram tempo entre processamento-liberação do resultado inferior ao mínimo necessário, sendo considerados inválidos. A fim de deflagrar ações oportunas de vigilância em relação aos casos TBDR, diminuindo o tempo entre a liberação do resultado do exame e o início do tratamento, acreditamos que o GAL seria mais eficiente se fosse interligado ao SITE TB.

Palavras-chave: Tuberculose resistente. Sistema de informação. Teste diagnóstico.

Sensibilidade e Especificidade.

ABSTRACT

In the context of the diagnosis of Tuberculosis, the agility in releasing the sensitivity test result is of extreme importance in order to initiate immediate and appropriate treatment, improving the patient's physical conditions and quality of life, increasing the chances of cure and breakage Of the chain of transmission. The objective was to analyze the functionalities of the Laboratory Management System in the diagnosis of Tuberculosis Resistant to Drugs (TBDR), in the State of Rio de Janeiro, from 2013 to 2015. A descriptive cross-sectional study was carried out using secondary data The Laboratory Environment Manager (GAL) and the TB Treatment Information System (SITE TB), making it possible to evaluate the completeness of the LAG variables and its effective function as a tool for the diagnosis of resistant tuberculosis. The mean time between the processing and release date of the TBDR diagnostic test was 25 days for sensitivity test (Proportion Method), 20 days for sensitivity test (MGIT) and 4 days for Rapid Molecular Test (Gene Xpert). However, the mean time between the release of the test and the start of treatment was 88 days or 12.6 weeks. Considering a 95% confidence interval, analysis of Gene Xpert performance in comparison to MGIT revealed 90% sensitivity (95% CI 81.9-99.3) and specificity of 96.6% (95% CI 94, 8-97.9). The use of rapid diagnostic tests, including Gene Xpert® MTB / Rif, favors the identification of drug resistance in up to two hours, bringing the possibility of starting treatment in a shorter time. We concluded that Gene Xpert ® MTB / Rif performed well in detecting bacillus and confirming resistance to rifampicin. However, during the study period the mean time between the release of the molecular rapid test and the start of treatment was much higher than desired. Considering all the techniques of detection, the time elapsed between the release of the examination in the LAG and the beginning of the treatment was even worse and much higher than expected. It was also possible to identify limitations of the LAG. Most of the sensitivity tests, both from the proportions method and from the MGIT, showed time between processing-release of the result below the minimum necessary, and were considered invalid. In order to trigger timely surveillance actions for TBDR cases, reducing the time between the release of the test result and the start of treatment, we believe that the LAG would be more efficient if it were linked to the TB SITE.

Keywords: Tuberculosis resistant. Information system. Diagnostic test. Sensitivity and Specificity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Nº de casos estimados de tuberculose resistente, ocorridos por casos de tuberculose pulmonar.....	16
Quadro 1 -	Escala de concordância do índice Kappa	21
Figura2 -	Mapas das regiões de saúde do estado do Rio de Janeiro.....	32
Quadro 2 -	Descrição das variáveis utilizadas na avaliação do grau de preenchimento do GAL.....	36
Quadro 3	Tempo mínimo e máximo para o resultado conclusivo do teste de sensibilidade a partir do método empregado.....	38
Figura 3 -	Fluxograma de obtenção do número de registros utilizados nas análises.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Índice para avaliação das variáveis do GAL.....	37
Tabela 2-	Classificação para avaliação do tempo de processamento até o resultado, a partir da técnica empregada	38
Tabela 3 -	Análise de completitude da variáveis do GAL, estado do Rio de Janeiro, 2013 a 2015	42
Tabela 4 -	Avaliação do tempo de processamento até o resultado, a partir da técnica empregada, Rio de Janeiro, 2011-2013.....	43
Tabela 5 -	Tempo em dias entre coleta do material e o processamento do Teste de Sensibilidade (método das proporções e MGIT) e Teste Rápido Molecular (Gene Xpert [®] MTB/ Rif), Rio de Janeiro, 2011-2013.....	44
Tabela 6 -	Tempo em dias entre o processamento e a liberação do Teste de Sensibilidade (método das proporções e MGIT) e Teste Rápido Molecular (Gene Xpert [®] MTB/ Rif), Rio de Janeiro, 2011-2013.....	44
Tabela 7 -	Tipo de paciente notificado no SITE TB, no estado do Rio de Janeiro, 2013 a 2015.....	45
Tabela 8 -	Tempo médio entre a liberação do resultado e início do tratamento dos pacientes notificados como caso novo no SITE TB e com resultado liberado no GAL (RJ), 2013 a 2015.....	45
Tabela 9 -	Sensibilidade, especificidade e índice Kappa: MGIT X Gene Xpert [®] MTB/Rif e Proporções X Gene Xpert [®] MTB/Rif, Rio de Janeiro, 2011-2013.....	46

LISTA DE SIGLAS

DNC	Doença de Notificação Compulsória
GAL	Gerenciador de Ambiente Laboratorial
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
MNT	Microbactérias Não Tuberculosas
OMS	Organização Mundial de Saúde
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
SES	Secretaria Estadual de Saúde
SIS	Sistema de Informação de Saúde
SINAN	Sistema de Informação de Agravos e Notificação
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
SITETB	Sistema de Informação de Tratamento Especial de Tuberculose
TB	Tuberculose
TBMR	Tuberculose Multirresistente
TBMDR	Tuberculose Multidroga resistente
TBXDR	Tuberculose Extremamente Resistente
TDO	Tratamento Diretamente Observado

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1	A TUBERCULOSE E A RESISTÊNCIA MEDICAMENTOSA NO BRASIL E NO MUNDO.....	15
2.2	TUBERCULOSE NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO E REDE DE ATENDIMENTO.....	17
2.3	TESTE DIAGNÓSTICO.....	20
2.4	TESTES BACTERIOLÓGICOS PARA DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE.....	22
2.4.1	Baciloscopia.....	22
2.4.2	Cultura.....	22
2.5	TESTE DIAGNÓSTICO DE TBMR.....	24
2.5.1	Teste de Sensibilidade.....	24
2.5.2	Teste Rápido Molecular- Gene Xpert® MTB/Rif.....	25
2.6	SISTEMAS DE INFORMAÇÃO USADOS NA VIGILÂNCIA DA TUBERCULOSE.....	26
2.6.1	Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).....	26
2.6.2	Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL).....	27
2.6.3	Sistema de Informação de Tratamentos Especiais (SITETB).....	29
3	JUSTIFICATIVA.....	30
4	OBJETIVOS.....	31
4.1	OBJETIVO GERAL.....	31
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	31
5	METODOLOGIA.....	32
5.1	DESENHO DO ESTUDO.....	32
5.2	LOCAL E POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	32
5.3	FONTE DE DADOS.....	33
5.4	VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	33
5.5	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	34
5.6	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	34
6	ANÁLISE DE DADOS.....	35

6.1	CLASSIFICAÇÕES OPERACIONAIS.....	35
7	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	40
8	RESULTADOS.....	41
9	DISCUSSÃO.....	47
10	CONCLUSÃO.....	52
	REFERÊNCIAS.....	53

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma das doenças mais antigas e reconhecida pela ciência há séculos. Com o advento dos antimicrobianos a partir da primeira metade do século XX e sua ampla disponibilidade, a TB passou a ser curável na ampla maioria dos casos. Basta fazer uso regular de medicamentos eficazes, que no Brasil, são distribuídos gratuitamente.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2014, foram notificados 9,6 milhões de casos novos de tuberculose. Destes, 1,5 milhão de pessoas morreram de tuberculose neste mesmo ano (OMS, 2015).

O uso irregular dos medicamentos, as elevadas taxas de abandono do tratamento e a presença de outras condições clínicas concomitantes têm contribuído para o aparecimento de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes aos principais medicamentos, considerados de primeira linha. Nesse contexto, quando a resistência à Rifampicina e/ou à Isoniazida é confirmada, a doença passa a ser reconhecida como tuberculose multidroga resistente (TBMR). A partir desse diagnóstico torna-se necessária a utilização de esquemas terapêuticos alternativos para combater a doença, considerados de segunda linha, *“que usualmente apresentam menor taxa de cura, prognóstico menos favorável, mais efeitos colaterais e custo mais elevado”* (BRASIL, 2007). Alguns países, tais como Irã, Israel, China, Rússia (regiões), Argentina e Peru, vêm apresentando aumento sustentado nas taxas de incidência de TBMR, fato este que preocupa, merecendo atenção e ações efetivas para vigilância e controle da doença (BRASIL, 2007). Segundo a OMS, em 2014, foram estimados 480.000 casos de TBDR no mundo (OMS, 2015).

Segundo dados do Ministério da Saúde, no Brasil foram notificados aproximadamente 500 casos de TBMR, no ano de 2013. Já em 2014, houve uma redução e houve 374 notificações. Esta queda pode ser artificial e explicada devido à alteração na classificação dos casos de resistência, sendo considerada a monoresistência, em decorrência do emprego do teste rápido de diagnóstico, denominado Gene Xpert[®] MTB/Rif, atualmente utilizado na rede pública de saúde (BRASIL, 2015).

O estado do Rio de Janeiro é o que apresentou o maior número de casos de TBMR no país, em 2013 e em 2014 respectivamente, foram registradas 186 e 183 notificações (SES-RJ, 2014).

A realidade da TBMR no estado do Rio de Janeiro é preocupante. No ano de 2012, o município do Rio de Janeiro concentrou 57,5% dos casos novos de TBMR notificados no

estado, seguido pelo município de Duque de Caxias, onde se concentraram 12% das notificações (BRASIL, 2014).

Em linhas gerais, o diagnóstico da resistência aos medicamentos se dá por meio de dois exames laboratoriais: por meio do teste de sensibilidade às drogas que pode ser realizado em meio sólido ou líquido e mais recentemente por intermédio do teste rápido molecular (FERRI, 2014). O teste de sensibilidade às drogas tem a capacidade de detectar resistência a qualquer droga do esquema terapêutico, mas dependendo do meio que é utilizado, líquido ou sólido, os resultados conclusivos podem ser liberados num intervalo de tempo que varia de 5 dias a 42 dias (BRASIL, 2008). Já o teste rápido molecular (Gene Xpert[®] MTB/Rif) consegue detectar resistência no mesmo dia, num prazo de até 2 horas, entretanto, só é possível avaliar a resistência à rifampicina (FERRI, 2014).

Quanto mais cedo for realizado o diagnóstico e mais precocemente for iniciado o tratamento adequado para TBMR, menor será o tempo de exposição ao bacilo resistente dos contatos deste doente, evitando a disseminação dessa grave forma da doença (BRASIL, 2011). O diagnóstico depende não somente da realização do teste de sensibilidade, seja por meio sólido, líquido ou teste rápido, mas também de um sistema de informação de qualidade.

Em 2009, entrou em funcionamento o Sistema de Gerenciamento de Ambiente Laboratorial (GAL), com o módulo Biologia Médica. O GAL é um software que foi desenvolvido para modernizar e otimizar as atividades dos laboratórios de análises clínicas, desde o cadastro da requisição dos exames até a emissão dos laudos. O módulo Biologia Médica foi concebido com o intuito de melhorar a qualidade dos exames, facilitar a divulgação dos resultados e ainda criar um histórico de cada paciente (JESUS, 2013). O GAL foi criado para uso dos Laboratórios de Saúde Pública (LACENs), os exames empregados para o diagnóstico de TBDR devem ser registrados no GAL (LACEN-RS, 2014; SES-BA, 2013)

Frente ao exposto podemos constatar que a agilidade no processamento das amostras biológicas nos laboratórios, a liberação do resultado do teste de sensibilidade e a qualidade nas informações são de extrema importância para que se inicie o tratamento imediato e adequado, melhorando as condições clínicas e a qualidade de vida dos pacientes, contribuindo dessa forma para aumentar as chances de cura e bloquear a cadeia de transmissão precocemente (BRASIL, 2013). Portanto, o objetivo deste trabalho foi analisar as funcionalidades do Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial no diagnóstico da Tuberculose Resistente às Drogas (TBDR), no Estado do Rio de Janeiro, no período de 2013 a 2015.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 A TUBERCULOSE E A RESISTÊNCIA MEDICAMENTOSA NO BRASIL E NO MUNDO

A Tuberculose é uma doença infecciosa de transmissão aérea por meio de gotículas de saliva contaminadas com *Mycobacterium tuberculosis*, através da tosse, espirro ou fala de um paciente portador da forma pulmonar da doença.

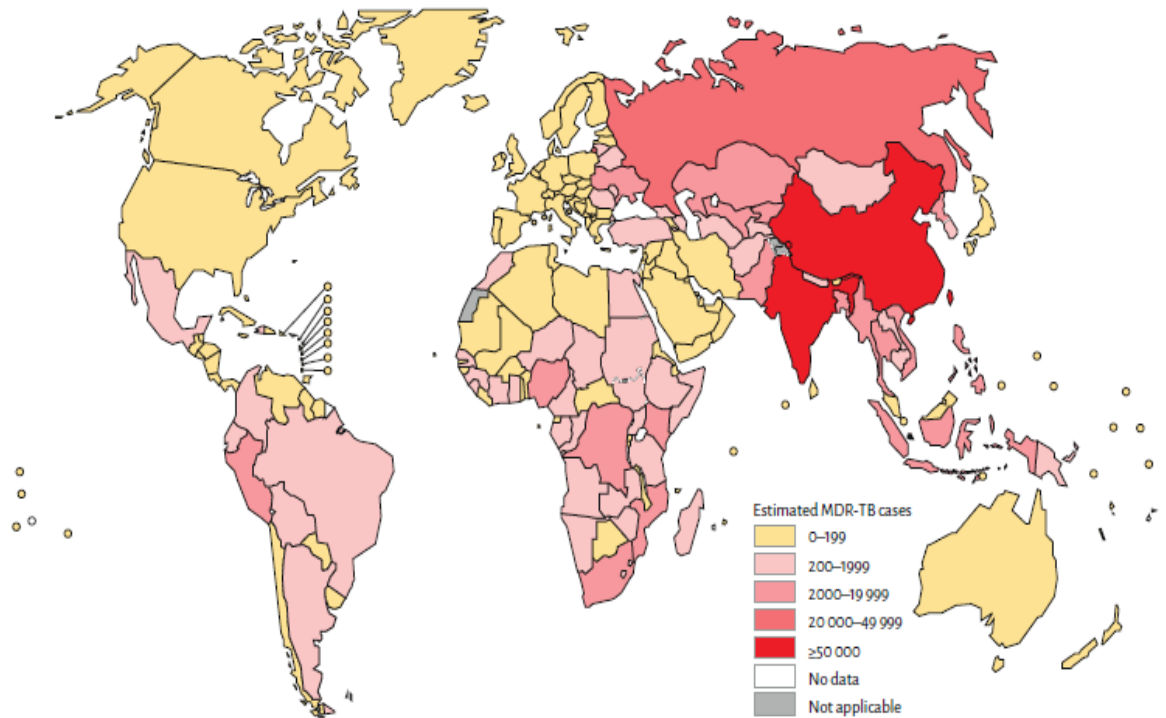
No ano de 2014, foram 9,6 milhões de casos novos da doença. Neste mesmo ano, a tuberculose levou a óbito 890 mil homens, 480 mil mulheres e 140 mil crianças (OMS, 2015).

A tuberculose permanece como um problema de saúde de abrangência mundial devido à manutenção da pobreza e das desigualdades sociais, ao envelhecimento da população, a epidemia do vírus da imunodeficiência humana (HIV), aos movimentos migratórios internacionais e às altas taxas de abandono do tratamento, além do crescimento das formas resistentes aos principais medicamentos (BRASIL, 2007). A resistência medicamentosa é um ponto muito importante para o controle da tuberculose. Em grande parte do mundo, a maioria dos casos de multirresistência é decorrente de tratamento irregular e abandono do tratamento. Foi estimado para o ano de 2014, a existência de 480.000 casos de TBMR no planeta. Todavia, somente 123.000 desses casos foram diagnosticados (WHO, 2015).

No Brasil, assim como no mundo, o tratamento irregular e o abandono também são responsáveis pela maioria dos casos de resistência notificados. Mais da metade desses casos têm histórico de três ou mais tratamentos, apresentam lesões clínicas severas com cavidades no parênquima pulmonar e coinfeção por HIV (BRASIL, 2011). Abaixo, apresentamos um mapa com a representação da situação da TBMR no Brasil e no mundo (Figura 1).

Figura1 - Número de casos estimados de Tuberculose resistente, ocorridos por casos de Tuberculose pulmonar

Number of MDR-TB cases estimated to occur among notified pulmonary TB cases, 2014



Fonte: WHO, 2015

2.2 TUBERCULOSE NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO E REDE DE ATENDIMENTO

O Estado do Rio de Janeiro é uma das 27 Unidades Federativas do Brasil, com uma área territorial de 43 780,172 km². Possui 92 municípios e contava com uma população de 15.989.929 milhões de habitantes, segundo o último Censo Nacional, realizado em 2010. Segundo estimativas atualizadas, em 2015 a população subiu para 16.550.024 milhões de habitantes (IBGE, 2016).

De acordo com a Secretaria de Saúde do Estado do Rio de Janeiro (SES, 2015), dentre os estados que fazem parte da região sudeste do Brasil, que juntos apresentaram um total de 31.106 casos novos registrados, um coeficiente de incidência de 36,5 e um coeficiente de mortalidade de 2,3 em 2014, o Rio de Janeiro apresentou a maior carga de tuberculose no país, no que diz respeito à incidência, pois em números absolutos, São Paulo tem maior número de casos.

No ano de 2012, foram diagnosticados e notificados no Sistema de Informação de Agravos e Notificação (SINAN) 10.804 casos novos no estado do Rio de Janeiro, com um coeficiente de incidência de 66,6 e um coeficiente de mortalidade de 4,9. Em 2014, 10.056 casos novos foram diagnosticados e notificados no SINAN, com um coeficiente de incidência de 61,1 e um coeficiente de mortalidade de 5,0 (BRASIL, 2015). O Rio de Janeiro também concentra o maior número de pacientes com diagnóstico de tuberculose resistente às drogas (BRITO, 2008; BRASIL, 2015).

Segundo as diretrizes de descentralização e a integralidade do Sistema Único de Saúde (SUS), o acesso aos serviços e às ações em saúde devem ser organizados de acordo com a hierarquização e níveis de assistência: atenção básica, média e alta complexidade. As competências são divididas entre as três esferas do Sistema Único de Saúde: a federal, a estadual e a municipal (BRASIL, 2011).

O manejo das ações de vigilância e controle da tuberculose, que incluem a busca de sintomáticos respiratórios na comunidade e nas unidades de saúde, a realização de coletas de amostras de escarro, a solicitação de baciloscopias e culturas de escarro, a indicação e prescrição do esquema básico de tratamento, a realização do tratamento diretamente observado e o controle de contatos, devem ficar sob a responsabilidade da atenção básica e das equipes de saúde da família (BRASIL, 2011).

Ao obter o diagnóstico de TB, habitualmente, em uma Unidade Básica de Saúde, por baciloscopia, sem a necessidade de realização do teste de sensibilidade, o paciente é então submetido ao esquema padrão de tratamento. Tão logo seja possível deve ser realizada a notificação do caso no SINAN. Por meio do acompanhamento regular do caso, que deve ser realizado mensalmente, e do controle do tratamento, se não for observada resposta satisfatória, o paciente deverá então ser encaminhado à unidade secundária. Quando são detectados casos de resistência é necessário acompanhamento por especialista com experiência em tuberculose, além de medidas de biossegurança implantadas no ambiente, em unidades de média complexidade. Casos confirmados ou suspeitos de multirresistência ou com polirresistência identificados na atenção básica devem ser encaminhados para a referência secundária (BRASIL, 2011).

Caso um doente seja identificado com formas multi ou polirresistentes às drogas, a unidade secundária deverá agendar uma consulta e encaminhar o paciente para uma unidade terciária, onde o mesmo deverá ser avaliado e acompanhado por um médico especialista. Para confirmação do diagnóstico de formas resistentes às drogas devem ser realizados cultura e teste de sensibilidade. A referência terciária deverá iniciar o tratamento, agendar a próxima consulta e encaminhar o paciente para a referência secundária. Caso seja necessário realizar o tratamento diretamente observado (TDO), este será encaminhado para a unidade básica de saúde (UBS) mais próxima de sua residência para acompanhamento. A liberação da medicação é de responsabilidade da unidade referência terciária que deverá repassar para a unidade básica (SES-RJ, 2011). Uma vez confirmada a resistência, o caso de TB deverá então ser incluído no Sistema de Tratamentos Especiais para Tuberculose (SITETB).

Fazem parte das unidades de referência terciária no Rio de Janeiro: o Centro de Referência Professor Hélio Fraga (CRPHF); o Ambulatório de TBMR do Instituto Estadual de Doenças do Tórax Ari Parreiras (Niterói), o Centro de Referência Augusto Guimarães (Campos dos Goytacazes), o Ambulatório de TBMR do Hospital Federal dos Servidores do Estado (Saúde), o Ambulatório de TBMR do Instituto de Pesquisa Clinicas Evandro Chagas (Manguinhos). Entre 2011 e 2015, duas novas unidades de referência foram criadas, o Ambulatório de TBMR da Policlínica José Paranhos Fontenelle, no bairro da Penha e o Ambulatório de TBMR da Policlínica Antônio Amaral Peixoto, no bairro de Guadalupe (SES-RJ, 2).

O Centro de Referência Professor Hélio Fraga (CRPHF), se destaca dos demais por possuir: o laboratório de Referência Nacional de Bacteriologia da

Tuberculose/CRPHF/ENSP, que faz parte da rede de laboratórios de Saúde Pública, atende a Portaria 70 de 2004 que “*estabelece os critérios e a sistemática para habilitação de Laboratórios de Referência Nacional e Regional para as Redes Nacionais de Laboratórios de Vigilância Epidemiológica e Ambiental em Saúde*”, do Ministério da Saúde, e é habilitado como Referência Nacional de apoio ao diagnóstico de controle da tuberculose.

“Recebe amostras clínicas do ambulatório de referência de TB resistente do CRPHF para diagnóstico. Executa os exames de baciloscopia, cultura para o diagnóstico de micobactérias e controle da TB e outras micobactérias, realiza teste de sensibilidade aos antimicobacterianos e tipagens de bacilos de tuberculose, para a vigilância da TB resistente. Realiza ainda a identificação de espécies de micobactérias para todo país. Todas as informações das amostras recebidas para análise são registradas, no GAL (Sistema de Informação Gerenciador de Ambiente Laboratorial), desde a entrada no laboratório, passando pelo processamento das amostras até a liberação dos resultados. Essas informações geram um banco de dados para o controle e gerenciamento das amostras durante o processamento no laboratório” (Fundação Oswaldo Cruz, 2015).

A cultura do escarro, o teste de sensibilidade e o teste rápido molecular devem ser realizados no diagnóstico da tuberculose resistente, principalmente em populações de maior risco de abrigar o bacilo resistente como: pacientes com tratamento prévio, pessoas em tratamento de HIV/Aids e situações de contatos sintomáticos de pessoas com tuberculose resistente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). O Ministério da Saúde recomenda a realização da cultura universal. É essencial fazer a cultura para identificação das micobacterioses nos pacientes infectados pelo HIV e naqueles suspeitos de TB multirresistente (TBM^R). Em casos de baciloscopia negativa, a cultura pode aumentar em 30% o diagnóstico da doença. Acultura é extremamente necessária para a realização do teste de sensibilidade. Na próxima seção deste trabalho serão abordados os tipos de cultura possíveis.

2.3 TESTE DIAGNÓSTICO

Assim como houve evolução no raciocínio matemático para interpretação de fenômenos naturais, também houve evolução de raciocínio em relação aos fenômenos biológicos, com o intuito de provar a eficácia de métodos e/ou procedimentos (KAWAMURA, 2002).

No século XVII, Thomas Bayes, descreveu o teorema da probabilidade pós-teste (onde o resultado de um exame diagnóstico depende da sensibilidade e da especificidade do teste diagnóstico empregado) e pré-teste (que leva em consideração a prevalência da doença no grupo estudado). Ainda hoje o teorema criado por Bayes deve ser considerado, afinal, desde o mais simples até o mais moderno dos exames, estão sujeitos à especificidade, sensibilidade e valores preditivos pré-teste (KAWAMURA, 2002).

A sensibilidade e a especificidade são utilizadas para validar um teste diagnóstico, quando comparados a um teste considerado padrão-ouro. A validade de um teste diagnóstico consiste em verificar se determinado teste consegue identificar determinado evento ou indicá-lo. A sensibilidade mede a capacidade do teste em identificar verdadeiros positivos, já a especificidade mede a capacidade de identificar verdadeiros negativos. O valor preditivo do teste é a capacidade de indicar a ocorrência da doença, sendo determinado pela sensibilidade, especificidade e prevalência da doença na população (KAWAMURA, 2002).

O teste diagnóstico pode ainda ser avaliado pela reprodutibilidade e pela acurácia. A reprodutibilidade equivale na obtenção de resultado consistente quando o teste é realizado separadamente com as mesmas condições. O índice Kappa expressa a reprodutibilidade, demonstrando a confiabilidade do teste, por meio da proporção da concordância que ocorre acima da esperada, ao acaso e seu valor pode variar de +1 a -1 (MEDRONHO, 2009) (Quadro 1).

Quadro 1 - Escala de concordância do índice Kappa

Kappa	Escala
< 0,00	Nenhuma
0,01-0,20	Pobre
0,21-0,40	Superficial
0,41-0,60	Razoável
0,61-0,80	Boa
0,81-0,99	Muito Boa
1,00	Excelente

Fonte: MEDRONHO, 2009

Na próxima seção deste estudo serão apresentados alguns testes diagnósticos para a tuberculose primária e resistente.

2.4 TESTES BACTERIOLÓGICOS PARA DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE

Os testes bacteriológicos para diagnóstico da tuberculose são: baciloscopia, Gene Xpert[®] MTB/ Rif e cultura de escarro. Para identificação da tuberculose resistente são: Gene Xpert[®] MTB/ Rif e teste de sensibilidade.

2.4.1 Baciloscopia

Também conhecido como BAAR (Bacilo Álcool Ácido Resistente). Exame que consiste em realizar um esfregaço com a amostra que, posteriormente, é corado pelo método de ZiehlNeelsen (padronizado pelo Ministério da Saúde), utilizando em seguida o microscópio para contar quantos bacilos existem por campo. Para o esfregaço pode-se utilizar dois métodos: baciloscopia direta e com concentração da amostra (BRASIL, 2008).

É considerado exame de baixa sensibilidade, que pode aumentar ou diminuir de acordo com a qualidade da amostra obtida e com a experiência do microscopista entre outros fatores (BRASIL, 2008). O exame é considerado positivo com cerca de 5000 a 10000 bacilos por mililitro. Com a baciloscopia é possível detectar de 50 a 70% de pacientes com tuberculose pulmonar que realizam o exame (CAMPOS, 2006).

É também indicado como exame de controle, quando serve para avaliar a eficácia do tratamento (BRASIL, 2008).

2.4.2 Cultura

Exame específico e sensível para o diagnóstico da tuberculose que permite o isolamento do bacilo por meio de semeadura em meio de cultura. Limita-se a detectar um mínimo de 100 bacilos por mililitro (BRASIL, 2008).

Os meios de cultura sólido podem ser à base de ovos: Lowenstein-Jensen (LJ) e OgawaKudoh (OK) ou a base de Agar: Middlebrook 7H10 e 7H11. As culturas em meio sólido devem ser incubadas à 37°C e observadas semanalmente a olho nu até o aparecimento de colônias para emissão de laudos positivos ou até completar o período de incubação (60 dias) sem o crescimento de colônias em caso de cultura negativa. O tempo de crescimento bacteriano varia de 14 a 28 dias podendo se estender por oito semanas (BRASIL, 2008).

Já o meio de cultura líquido pode ser Middlebrook 7H9 e Middlebrook 7H9 Modificado. Ainda existe o meio bifásico, que possui a fase líquida através do Middlebrook

7H9 e a fase sólida pelos LJ modificado, Middlebrook 7H11 e Agar chocolate (BRASIL, 2008).

A cultura permite uma posterior identificação assim como o teste de sensibilidade da micobactéria isolada, que determina se o microrganismo detectado na amostra do paciente, responderão ao tratamento com as drogas de primeira linha (BRASIL, 2005).

Na próxima seção deste trabalho, serão abordados os testes para diagnóstico da tuberculose resistente.

2.5 TESTE PARA DIAGNÓSTICO DE TBMR

Conhecer a resistência aos medicamentos é fundamental para o início do tratamento em tempo oportuno (SANTOS, 2007). Os testes para diagnosticar resistência são indicados nos casos onde já se tem suspeita de resistência, em situações de abandono, falência ou recidiva de tratamento, ou ainda na investigação de contatos de casos de TB já resistente. O diagnóstico da tuberculose drogarresistente é realizado por meio do teste de sensibilidade e atualmente também se realiza o teste rápido molecular denominado GeneXpert MTB/RIF (BRASIL, 2013).

De acordo com o Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil (MS, 2011), existem quatro tipos possíveis de resistência aos medicamentos:

I - Monorresistência: Resistência a apenas um medicamento anti-TB.

II - Polirresistência: Resistência a mais de um medicamento anti-TB, mas que não seja a combinação de Isoniazida e Rifampicina.

III - Tuberculose Multi-Droga Resistente (TB-MDR): Resistência a pelo menos Isoniazida (H) e Rifampicina (R) com ou sem combinação de resistência a outros medicamentos anti-TB.

IV - Tuberculose Extremamente Resistente (TB-XDR) - Resistência a (pelo menos) Isoniazida e Rifampicina, e a resistência de uma fluoroquinolona e a um injetável de segunda linha (COELHO; MARIA; ALEXANDRE, 2009).

2.5.1 Teste de Sensibilidade

O teste de sensibilidade permite avaliar a quais medicamentos de 1ª ou 2ª linha o bacilo da tuberculose é resistente ou sensível. Este exame pode ser realizado por meio de três metodologias: concentrações absolutas, relação de resistência e método das proporções (BRASIL, 2005).

O teste de sensibilidade para detecção da resistência de isoniazida e rifampicina pelo método das proporções possui eficiência de 97 a 99%, e 92% para estreptomicina e etambutol (BRASIL, 2008).

O teste de sensibilidade pode ser realizado em meio sólido Lowenstein Jensen (LJ) e, em meio líquido MGIT, pode ser SIRE ou PZA, cujo tempo para o resultado são 30 a 42 dias, 5 a 12 dias e 7 a 21 dias respectivamente.

2.5.2 Teste Rápido Molecular – Gene Xpert® MTB/Rif

O Gene Xpert® MTB/Rif é recomendado pela OMS desde 2010. Um estudo de validação do teste, realizado em cinco países, encontrou, quanto à baciloscopia, uma sensibilidade de 90% e uma especificidade de 97,9%. Já com relação à resistência a rifampicina, o teste apresentou uma sensibilidade de 96,1% e uma especificidade de 98,6% (BRASIL, 2011).

Implantado desde 2012 pelo Ministério da Saúde nas cidades do Rio de Janeiro e Manaus, para uma análise de custo-efetividade, o Gene Xpert® MTB/Rif é um teste rápido que utiliza técnicas de biologia molecular para identificar o DNA do *Mycobacterium tuberculosis*.

Ao mesmo tempo que detecta a presença do bacilo causador da doença em aproximadamente duas horas, o teste rápido molecular de tuberculose detecta a presença de resistência ou sensibilidade a rifampicina, um dos principais fármacos usado no tratamento da TB. Para controle de tratamento, este teste não está indicado. Em tese, essa detecção permite a prescrição de um esquema de tratamento adequado para quem não está tratando. O teste rápido já está disponível em algumas capitais e municípios do Brasil (SES-RJ, 2015).

O tempo do resultado do teste Gene Xpert® MTB/Rif é de grande importância para a Vigilância da Tuberculose, pois permite que os pacientes atendidos nas unidades básicas já saiam com diagnóstico e tenham a oportunidade de iniciar o tratamento precocemente. (SES-RJ, 2015).

Os resultados dos testes para diagnóstico de TBMR, tanto do teste de sensibilidade, quanto do Gene Xpert® MTB/Rif, são registrados no GAL. Este sistema permite registrar desde a solicitação até a liberação do resultado dos testes.

Assim como temos o GAL, existem outros sistemas de informação muito importantes para o controle da tuberculose que serão assuntos da próxima seção deste trabalho (TELLES, 2008).

2.6 SISTEMAS DE INFORMAÇÃO USADOS NA VIGILÂNCIA DA TUBERCULOSE

Os sistemas de informação em saúde (SIS) são a estratégia mais eficaz de compartilhamento das informações a cerca do curso clínico dos pacientes acometidos por agravos, no SUS, compostos por um conjunto de partes que atuam articuladamente com o objetivo de transformar dados em informação. Constituem ferramentas gerenciais/assistenciais, por contemplarem elementos ligados à coleta, armazenamento e processamento (MEDRONHO, 2009). No que tange à classificação/aplicação do uso, os SIS dividem-se em: epidemiológicos, para fins de vigilância, avaliação e pesquisa; administrativos, cuja aplicabilidade se dá em fins contábeis e de controle da produção de serviços de saúde prestados; clínicos, que demandam inclusão de dados de todo contato do paciente com as unidades de saúde que o assistem (MEDRONHO, 2009). Na área de saúde são utilizados vários sistemas de informação que são de grande importância na vigilância epidemiológica, auxiliando nas decisões, na elaboração de programas de prevenção de doenças e promoção da saúde, favorecendo o monitoramento e a avaliação das intervenções realizadas. Para ações relativas ao programa de controle da tuberculose, os dados podem ser obtidos em diversos sistemas, dentre os quais destacamos: Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITE TB) e o Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL). Os sistemas acima mencionados serão utilizados nessa pesquisa, para obtenção e análise dos dados disponíveis.

2.6.1 Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)

A tuberculose é uma das doenças de notificação compulsória e está contida no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), que foi desenvolvido no início da década de 90, tendo como objetivo a coleta e processamento dos dados sobre agravos de notificação em todo o território nacional, fornecendo informações para a análise do perfil da morbidade e contribuindo, dessa forma, para a tomada de decisões nos níveis municipal, estadual e federal (BRITO, 1993). Todo caso com diagnóstico de tuberculose deve ter, obrigatoriamente, os dados notificados no SINAN. Esse registro deve ser realizado por estados, municípios e pelo Distrito Federal. O SINAN é uma fonte de dados de grande importância para a Vigilância da Tuberculose (BARTHOLOMAY et al., 2014) e foi concebido, originalmente, para armazenar,

a partir de instrumentos e códigos de acesso padronizados em nível nacional, as informações das doenças de notificação compulsória, com suas respectivas fichas de notificação e investigação, sendo permitido às unidades federadas incluir notificações de outros agravos, adequando o sistema ao perfil epidemiológico de populações distintas.

Por necessidade de melhor adequação/atenção aos perfis notificáveis vigentes, as fichas de notificação e investigação foram modificadas para a inclusão dos campos raça/cor, número do cartão SUS, escolaridade (em anos de estudo), ocupação e ramo da atividade econômica, atendendo às recomendações da Rede Interagencial para a Saúde (RIPSA) para compatibilização de sistemas de informação em saúde de base nacional, conforme regulamentado por portaria ministerial (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1999). A revisão das fichas de investigação de caso ficou restrita aos agravos presentes na Lista Brasileira de Doenças de Notificação Compulsória Nacional e àqueles mencionados nas Listas de Doenças de Notificação Compulsória Estadual publicadas em diário oficial da unidade federada; e aos agravos aprovados pela Comissão de Desenvolvimento do SINAN de acompanhamento de interesse nacional, apesar de estes últimos não serem de notificação compulsória. Os campos das fichas de investigação de caso foram dispostos nos seguintes grupos: antecedentes epidemiológicos, dados clínicos, atendimento, dados de laboratório, tratamento e conclusão.

No sentido de ampliar os recursos para análise dos dados do SINAN, incorporou-se o aplicativo TABWIN, programa computacional desenvolvido pelo DATASUS, que permite a tabulação rápida de duas variáveis quaisquer do sistema, além da apresentação dos resultados em gráficos e mapas. Porém, o uso do aplicativo exigia um treinamento específico. A inclusão de alguns relatórios de tabulação de dados para agravos específicos apresentou-se como alternativa às limitações do TABWIN. Esses relatórios incluíam ainda: saídas pré-definidas para geração de tabulações, com recorte temporal e geográfico e discriminação entre casos notificados e casos residentes, permitindo uma avaliação geral das atividades de vigilância de alguns programas de controle de agravos (LAGUARDIA et al., 2004).

2.6.2 Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL)

A disponibilidade de informações laboratoriais é um dos fatores de grande importância para o controle e a elaboração de estratégias no sistema de vigilância em saúde, em particular para o controle da TB. Em vista disso, foi desenvolvido pela Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB), em parceria com Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) e Secretária de Vigilância em Saúde (SVS), o Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL). O GAL tem a finalidade de melhorar a coleta,

o controle e o fluxo de informações que subsidiam a realização de exames para investigação de doenças de média e alta complexidade. O GAL foi implantado em nível nacional a partir de 2009, o que foi feito de forma gradativa em toda Rede de Laboratório de Saúde Pública de todo o país (JESUS et al., 2013). É uma ferramenta utilizada na realização das ações, monitoramento e controle de exames laboratoriais no Brasil. Por essa razão pode ser considerado essencial à gestão e ao acompanhamento dos programas de saúde pública. A consolidação desses dados trazem benefícios para a vigilância em nível nacional (JESUS et al., 2013). Os principais objetivos do GAL são informatizar toda rede de laboratórios que realizam exames de interesse de saúde pública; disponibilizar dados epidemiológicos para as vigilâncias epidemiológicas no âmbito municipal, estadual e nacional; gerenciar a rede nacional de laboratórios de saúde pública para a realização dos exames, desde a solicitação até a emissão do laudo final (BRASIL, 2011). O sistema permite o acesso *on-line* aos resultados de exames pelas unidades de saúde que tenham acesso à internet. A padronização das requisições de exames na rede nacional de laboratórios de saúde pública e conveniados é outra vantagem. Além disso, organiza o fluxo de encaminhamento de exames, recebimento e processamento das amostras de origem humana, animal, ambiental e controle de qualidade analítico na rede estadual de laboratórios de saúde pública e conveniados. Com os dados disponíveis no GAL é possível também elaborar relatórios epidemiológicos (BRASIL, 2014). Para este estudo será utilizado o módulo Biologia Médica. O sistema é composto pelos módulos: Administrador; Nacional; Biologia Médica, Animal & Ambiental e Módulo de Automação, conforme especificação a seguir:

- a) O Administrador é responsável pelo gerenciamento das configurações e permissões dos laboratórios, autorizando o acesso ao sistema. Gera indicadores aos gestores nas esferas Federal, Estadual, Municipal e Distrital;
- b) O Nacional gerencia e monitora os resultados dos exames informados pelos módulos Biologia Médica, Ambiental, Animal, Controle da Qualidade e Biotecnologia. Gera indicadores aos gestores das esferas Federal, Estadual, Municipal e Distrital;
- c) Biologia Médica, Animal e Ambiental gerencia as amostras de origem humana e animal e ensaios de águas desde o cadastramento das requisições, triagem, processamento, emissão de laudos e relatórios até a realização das notificações das Doenças de Notificação Compulsória (DNC);

d) No Módulo de Automação, o GAL possui uma interface com os drivers dos fornecedores de equipamentos laboratoriais. Essa interface faz a comunicação, capta as informações dos exames do equipamento e transfere os resultados para a base de dados do GAL. (JESUS et al., 2013).

2.6.3 Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITETB)

O Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITETB) foi desenvolvido pelo CRPHF e Projeto MSH. O SITETB permite o acesso dos usuários cadastrados e destina-se à notificação e ao acompanhamento dos casos de TB que têm indicação de tratamentos especiais, quer pela ocorrência de reações adversas, toxicidade, quer pela associação com determinadas comorbidades que impossibilitem o uso do esquema básico, e sobretudo pelos casos de resistência às drogas. O sistema também possibilita a notificação e acompanhamento de casos de micobacterioses, doença causada por micobactéria não tuberculosa (MNT). Esses casos devem ser atendidos e acompanhados por unidades de referência secundária e terciária (BRASIL, 2012). O SITETB também é utilizado no gerenciamento de medicamentos, possibilitando a realização de dispensação, solicitação, recebimento, transferências e controle de estoque. É a principal ferramenta na vigilância dos casos resistentes de tuberculose no Brasil. O sistema é utilizado nas Unidades Primárias e Secundárias, no acompanhamento dos casos desde a notificação até o encerramento e também possibilita a classificação da tuberculose quanto ao tipo de resistência: monorresistente, multirresistente, polirresistente e extensivamente resistente. É importante na detecção de casos de duplicidade, fazendo uma busca entre os casos notificados e sinalizando de acordo a situação como possíveis erros de digitação ou casos de paciente com notificações anteriores. Para cadastrar os pacientes no sistema é necessário o preenchimento da Ficha de Notificação, onde são registrados todos os dados pessoais e clínicos do paciente, informando datas de consultas, exames realizados e resultados, mudança das drogas durante tratamento e todos os dados de importância no acompanhamento e para a vigilância na tuberculose (ROCHA et al., 2008).

3 JUSTIFICATIVA

Em teoria, o conhecimento a respeito dos resultados positivos aos testes de sensibilidade às drogas de tratamento anti-TB, tanto para drogas de primeira quanto de segunda linha, deveria deflagrar modificações imediatas no acompanhamento dos pacientes, principalmente no tratamento medicamentoso.

Apesar de passados seis anos de sua implantação, o GAL ainda é um sistema de informação praticamente inexplorado. Este trabalho se justifica pelo fato de não existirem estudos anteriores investigando o intervalo de tempo, em diferentes momentos, do resultado de testes de sensibilidade às drogas anti-tuberculose, assim como a verificação da efetiva utilização do sistema para diagnóstico da tuberculose resistente.

Do ponto de vista da realização de um controle de qualidade da vigilância em TB e, em particular, da vigilância da TB resistente, torna-se pertinente avaliar a completitude das principais variáveis do GAL, assim como criar indicadores para melhor monitorar o tempo decorrente entre o processamento e a liberação do resultado do teste de sensibilidade e do teste rápido molecular, alimentados no GAL pelos laboratórios de microbiologia, permitindo a verificação da utilização deste sistema como ferramenta para diagnóstico de tuberculose resistente, no estado do Rio de Janeiro, nos anos de 2013 a 2015.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Analisar as funcionalidades do Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial no diagnóstico da Tuberculose Resistente às Drogas (TBDR), no Estado do Rio de Janeiro, no período de 2013 a 2015.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar a completitude de algumas variáveis essenciais e/ou obrigatórias do módulo biologia médica do Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial referente aos dados da Tuberculose.
- Calcular o intervalo de tempo decorrido entre a coleta e o início do processamento da amostra biológica do Teste de Sensibilidade e do Gene Xpert[®] MTB/Rif no GAL.
- Calcular o intervalo de tempo decorrido entre o processamento da amostra biológica e a liberação do resultado do Teste de Sensibilidade no GAL e analisar o tempo decorrido entre a liberação do resultado no GAL e início do tratamento no SITE TB para os casos novos de TBDR.
- Calcular o intervalo de tempo decorrido entre o processamento da amostra biológica e a liberação do resultado do Teste Rápido Molecular (Gene Xpert[®] MTB/Rif) no GAL e analisar o tempo decorrido entre a liberação do resultado no GAL e início do tratamento no SITE TB para os casos novos de TBDR.
- Analisar a concordância de resultados entre o Teste de Sensibilidade e o Teste Rápido Molecular (Gene Xpert[®] MTB/Rif) em relação à resistência à rifampicina.

5 METODOLOGIA

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo epidemiológico descritivo de caráter transversal, no qual foram analisados os resultados do teste de sensibilidade às drogas e do teste rápido molecular e os tempos decorridos entre o processamento das amostras biológicas, a liberação dos resultados dos exames provenientes do Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) e o início do tratamento no Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITE TB), no Estado do Rio de Janeiro, no período de 01/01/2013 a 31/12/2015.

5.2 LOCAL E POPULAÇÃO DO ESTUDO

O estudo foi realizado no estado do Rio de Janeiro que conta com uma população de 15.989.929 milhões de pessoas (IBGE, 2010), e divide-se em 92 municípios e em 9 regiões de saúde (Figura 2). A população deste estudo foi composta por todos os pacientes que realizaram teste de sensibilidade ou teste rápido molecular, neste estado, no período de 01/01/2013 a 31/12/2015, e que foram registrados/notificados no GAL.

Para contemplar os objetivos específicos, foram incluídos ainda os pacientes registrados como caso novo no SITE TB, desde que tivessem registro concomitante no GAL durante o período de estudo.

Figura 2 - Mapa das regiões de saúde do estado



5.3 FONTE DE DADOS

A coleta foi realizada a partir da extração e tabulação dos dados fornecidos pelo Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) e pelo Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITE TB), no período de 01/01/2013 a 31/12/2015.

5.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO

Do Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL), utilizou-se as seguintes variáveis, tanto do paciente que realizou Teste de Sensibilidade (TS), quanto do que usou Gene Xpert[®] MTB/Rif:

- Nome do Paciente;
- Sexo;
- Endereço do Paciente;
- Município de Residência (IBGE);
- Município da Unidade de Saúde Solicitante do Exame (IBGE);
- CNES da Unidade de Saúde Solicitante do Exame;
- Nome do Profissional que solicitou o exame;
- Idade do Paciente;
- Data da solicitação;
- Data da coleta;
- Data do processamento;
- Data da liberação do resultado;
- Status do exame

Do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITE TB), utilizou-se as variáveis:

- Nome do Paciente;
- Idade;
- Tipo de Paciente;
- Data do início do Tratamento;

5.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Todos os pacientes que realizaram Teste de Sensibilidade (TS) e/ ou Gene Xpert[®] MTB/ Rif para verificação de resistência às drogas anti-tuberculose notificados / registrados no GAL, residentes no estado Rio de Janeiro, no período de 01/01/2013 a 31/12/2015.
- Foram incluídos somente aqueles casos que apresentavam o status do exame como liberado ou resultado cadastrado.

5.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Registros que apresentarem duplicidade.
- Pacientes residentes em outros estados.
- Pacientes com status do exame diferente de resultado liberado.
- Pacientes com data inválida ou inferior ao tempo mínimo esperado para liberação de um resultado conclusivo.

6 ANÁLISE DE DADOS

Para a realização das análises deste trabalho realizou-se *linkage* entre as fontes de dados do GAL e do SITE TB dentro do período de interesse. O *linkage* é uma técnica que liga dois ou mais bancos a partir de suas variáveis (SILVA et al, 2009). O método de *linkage* utilizado neste trabalho foi o determinístico, que utiliza uma ou mais variáveis em comum nos diferentes bancos para identificar o mesmo indivíduo (PERES, 2011).

Do Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) foram extraídos os registros referentes ao Teste de Sensibilidade e Gene Xpert[®] MTB/Rif. Do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITE TB) foram extraídos e consultados dados acerca do tipo de paciente (caso novo) e data do início do tratamento.

6.1 CLASSIFICAÇÕES OPERACIONAIS

Realizou-se ainda a análise da completitude de algumas variáveis, essenciais e/ou obrigatórias que dizem respeito à identificação do paciente e outras relativas ao registro do exame no GAL. De acordo com o Manual do GAL-PR (2014), ao realizar o cadastro do paciente e da amostra no sistema, os campos de preenchimento obrigatório são: unidade solicitante, CNES da unidade solicitante, nome do profissional solicitante, registro/conselho do profissional solicitante, data da solicitação, nome do paciente, idade, sexo, código IBGE, município de residência e data da coleta. Sendo assim, foram elencadas algumas destas variáveis consideradas obrigatórias em conjunto com outras não obrigatórias para avaliação do grau de preenchimento destas variáveis no sistema (Quadro 2).

Para avaliação considerou-se, como pontos de corte para a completitude do preenchimento do GAL, os mesmos pontos utilizados por Malhão, 2010 (Tabela 1).

Para avaliação considerou-se, como pontos de corte para a completitude do preenchimento do GAL, os mesmos pontos utilizados por Malhão, 2010 (Tabela 1).

Tabela 1 - Índice para avaliação das variáveis do GAL

Grau de Completitude	Incompletitude (não preenchimento)
Excelente	Menor que 5%
Bom	De 5 a 10%
Regular	De 10 a 20%
Ruim	De 20 a 50%
Muito Ruim	$\geq 50\%$

Fonte: MALHÃO, 2010.

Durante as análises de tempo considerou-se os casos em duplicidade de registro no GAL, incluindo o mesmo paciente com mesma data de cadastro, mesma data da coleta e com todos os testes mostrando os mesmos resultados. Após identificadas as duplicidades foi considerado somente um dos registros válidos.

Residentes no RJ (GAL/SITE TB): foram considerados todos pacientes, em que constava estado do Rio de Janeiro, como unidade federativa de residência.

Status do exame (GAL): só foram considerados os registros com status do exame liberado.

Indicadores de tempo do estudo: i) variação de tempo entre o processamento até liberação = data da liberação – data do processamento; ii) variação do tempo entre a coleta da amostra até processamento do material = data do processamento – data da coleta; iii) variação do tempo entre a liberação do resultado até o início do tratamento = data do início do tratamento no SITE TB – data da liberação do exame no GAL.

Considerou-se somente os pacientes que foram classificados como casos novos do SITE TB, com residência no estado do Rio de Janeiro e com tratamento iniciado entre 01/01/2013 a 31/12/2015.

Com relação aos indicadores referentes ao tempo, calculou-se a mediana e o intervalo interquartil. Já para a avaliação do Gene Xpert[®] MTB/ Rif X Teste de Sensibilidade (Meio líquido e Meio sólido), avaliou-se a sensibilidade (capacidade de se detectar os verdadeiros positivos.), a especificidade (capacidade de detectar os verdadeiros negativos), o índice de

Kappa (que demonstra a confiabilidade do teste e mede a proporção de concordância não aleatória) e utilizou-se intervalo de confiança (IC) 95%.

Após consulta na literatura especializada, considerou-se os tempos mínimo e máximo para liberação de um resultado conclusivo em cada uma das técnicas separadamente (Quadro 3)

Quadro 3 - Tempo mínimo e máximo para o resultado conclusivo do teste de sensibilidade a partir do método empregado.

Método empregado	Tempo mínimo para o resultado conclusivo	Tempo máximo para o resultado conclusivo
Proporções	30 dias	42 dias
MGIT	5 dias	12 dias
Teste Rápido Molecular (Gene Xpert® MTB/ Rif)	_____	1 dia

Com base na variação dos tempos mínimos e máximos para cada técnica estudada, criou-se uma escala de classificação que considerou o tempo entre o processamento da amostra biológica no laboratório e a liberação do exame no GAL (Tabela 2).

Tabela 2 - Classificação para avaliação do tempo de processamento até o resultado, a partir da técnica empregada

Tempo	Classificação
Do tempo mínimo até 3 dias além do máximo	Bom
De 4 a 7 dias além do máximo	Regular
>7 dias além do máximo	Ruim
< que o tempo mínimo	Inválido

Com relação aos indicadores de tempo, analisados neste estudo, temos:

1º tempo analisado: variação entre coleta e processamento da amostra, onde foi possível observar que em 2.052 registros o resultado foi zero, em 50 registros o tempo foi negativo e em 31 registros o tempo foi superior a 1.000 dias. (Ao se excluir estes registros,

restaram para análise 35.952 registros.) Ao se excluir estes, restaram para análise 35.952 registros.

2º tempo analisado: variação do tempo entre processamento e liberação do exame, cujos 29.302 (76,9%) registros o resultado foi igual a zero. Ao serem excluídos das análises, restaram 8.783 registros para serem analisados.

3º tempo analisado: variação do tempo entre liberação do exame e início do tratamento, onde considerou-se somente os casos novos do SITE TB dentro do período do estudo. Ao todo foram 719 casos novos no SITE TB, porém apenas 537 (25,3%) apresentavam resultado de exames liberados, seja teste de sensibilidade, seja Gene Xpert[®] MTB/Rif no GAL.

Após a realização do *linkage*, haviam 71.230 exames cadastrados. Após a retirada de registros em duplicidade e com status diferente dos liberados, restaram 38.085 registros para análise.

7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

A pesquisa foi desenvolvida com dados secundários, identificados nominalmente, provenientes do banco de dados do Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) e do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITETB). Não houve necessidade de termo consentimento livre e esclarecido dos indivíduos, pois não se deu contato direto da pesquisadora com os sujeitos das pesquisas.

Foi solicitada autorização para coleta dos dados aos gestores do GAL e do SITE TB para o período de 1 de janeiro de 2013 a 31 de dezembro de 2015.

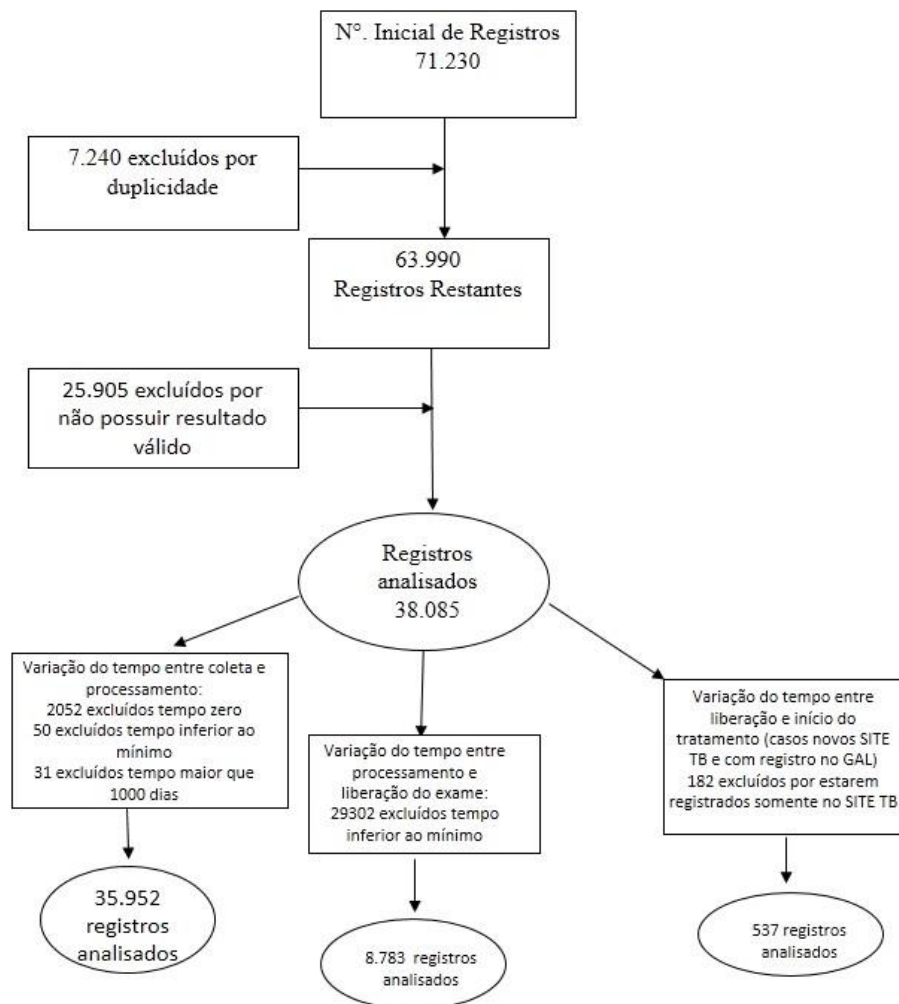
Esta pesquisa recebeu parecer número 1.438.265 favorável a sua realização do Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (CEP/ENSP).

8 RESULTADOS

Os dados analisados neste trabalho foram oriundos de duas bases extraídas do Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) e do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITE TB).

A base do GAL inicial continha 71.230 registros. Após padronização, limpeza e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a base passou a contar com 38.085 registros para análise conforme fluxograma abaixo:

Figura 3 - Fluxograma de obtenção do número de registros utilizados nas análises



Fonte: A autora, 2017.

No GAL, considerando o total de 38085 exames com resultados válidos do período de estudo, foram realizados 31.168 (81,8%) exames Gene Xpert[®] MTB/Rif e 6.917 (18,2%) testes de sensibilidade. Quanto aos registros que apresentaram resistência medicamentosa aos fármacos de 1ª e/ou 2ª linha, foram 2.240 (6,35%) exames, dos quais

417 foram identificados pelo Gene Xpert® MTB/Rif e 2.003 pelo teste de sensibilidade (meio sólido ou meio líquido).

Foi verificada a completitude de algumas variáveis essenciais e/ou obrigatórias do GAL, de acordo com o índice criado por Malhão (2010). A maioria das variáveis analisada mostrou preenchimento ou completitude classificados como excelente (Tabela 3).

Tabela 3 - Análise de completitude das variáveis do GAL, estado do RJ, 2013 a 2015.

Variável	% de Completitude	Grau de Completitude
Nome do Paciente	100%	Excelente
Sexo	99,9%	Excelente
Idade	97,7%	Excelente
Endereço do Paciente	34,4%	Muito Ruim
Município de Residência (IBGE)	100%	Excelente
Município da Unidade Solicitante (IBGE)	100%	Excelente
CNES Unidade Solicitante	100%	Excelente
Nome do Profissional	100%	Excelente
Data da Solicitação	100%	Excelente
Data da Coleta	100%	Excelente
Data da Liberação	99,9%	Excelente

Foi possível verificar nesta análise de completitude, que o GAL é regularmente alimentado, pois foram consideradas apenas variáveis essenciais e/ou obrigatórias. Todavia, é necessário avaliar a qualidade do preenchimento destas informações.

Ao avaliarmos o tempo transcorrido entre a coleta da amostra biológica e o processamento do exame, foi possível observar que em 2.052 (5,39%) registros o resultado foi zero, em 50 (0,13%) registros o tempo foi negativo e em 31 (0,08%) o tempo foi superior a 1.000 dias. Quando se considerou o tempo transcorrido entre o processamento e a liberação do exame, em 29.302 (76,9%) registros o resultado foi igual a zero.

Podemos inferir que não basta preencher as variáveis de preenchimento obrigatório, é necessário fazer esse preenchimento com dados válidos e de maneira correta.

De acordo com a tabela de classificação para avaliação do tempo de processamento até o resultado a partir da técnica empregada, foi avaliado o tempo de processamento de 38.085 exames cadastrados no GAL (Tabela 4).

Tabela 4 - Avaliação do tempo de processamento até o resultado a partir da técnica empregada, Rio de Janeiro, 2011-2013.

Classificação do Tempo	Gene	MGIT	Proporções	Total
Sem Informação	1 (0%)	45 (0,93%)	0 (0%)	46 (0,12%)
Inválido	0 (0%)	3486 (72,01%)	2024 (97,50%)	5510 (14,47%)
Bom	29388(94,29%)	396 (8,18%)	1 (0,05%)	29785 (78,21%)
Regular	1319 (4,23%)	165 (3,41%)	1 (0,05%)	1485 (3,90%)
Ruim	460 (1,48%)	749 (15,47%)	50 (2,41%)	1259 (3,31%)
Total	31168 (100%)	4481 (100%)	2076 (100%)	38085 (100%)

De acordo com tipo de teste diagnóstico para TBDR, o tempo mínimo e máximo para o processamento deste exame pode variar de 1 a 42 dias. Calculou-se o tempo médio entre coleta e processamento do exame, de acordo com a técnica empregada, excluindo-se os tempos iguais a zero, os negativos e os acima de 1.000 dias (tempos considerados inválidos) (Tabela 5).

Tabela 5 - Tempo em dias entre coleta do material e o processamento do Teste de Sensibilidade (método das proporções e MGIT) e do Teste Rápido Molecular (Gene Xpert[®] MTB/ Rif), Rio de Janeiro, 2011-2013.

Técnica	Média (desvio padrão)	Mediana (II Q)	Máximo
Gene (n=29205)	7 (18,2)	4 (2-7)	746
Proporções (n=2071)	93 (36,0)	83 (71-107)	504
MGIT (n=4772)	93 (59,9)	80 (56-118)	602

Em seguida, foi verificado o tempo médio entre a data de processamento e liberação do teste para diagnóstico da TBDR (Tabela 6).

Tabela 6 - Tempo em dias entre o processamento e a liberação do Teste de Sensibilidade (método das proporções e MGIT) e do Teste Rápido Molecular (Gene Xpert[®] MTB/ Rif), Rio de Janeiro, 2011-2013.

Técnica	Média (desvio padrão)	Mediana (II Q)	Máximo
Gene (n=7173)	4 (10,4)	2 (1-3)	196
Proporções (n=276)	25 (47,0)	6 (3-14)	287
MGIT (n=2727)	20 (34,5)	4 (1-21)	481

Em seguida, verificou-se o quantitativo de pacientes notificados como caso novo no Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITE TB) com residência no estado do Rio de Janeiro e início de tratamento entre 2013 e 2015 (Tabela 7).

Tabela 7 - Tipo de paciente notificado no SITE TB, no estado do Rio de Janeiro, 2013 a 2015.

Tipo de Paciente	N	%
Após abandono	120	11,83
Caso novo	719	70,91
Falência do 1º tratamento	68	6,71
Falência do retratamento	54	5,33
Ignorado	06	0,59
Mudança de esquema	05	0,49
Mudança de Padrão de Res istência	10	0,99
Outro	09	0,89
Recidiva	23	2,27
Total	1.014	100,0

Após este levantamento, foi possível verificar que, dos 719 pacientes notificados como caso novo no SITE TB, apenas 537 (25,3%) apresentavam resultado de exames liberados, seja teste de sensibilidade, seja Gene Xpert no GAL no período de estudo. Foi calculado o tempo médio entre a liberação do resultado e início do tratamento destes 537 pacientes (Tabela 8).

Tabela 8 - Tempo médio entre a liberação do resultado e início do tratamento dos pacientes notificados como caso novo no SITE TB e com resultado liberado no GAL (RJ), 2013 a 2015.

Exame (Técnica)	Tempo médio entre a liberação do resultado e início do tratamento	Tempo Máximo entre a liberação do resultado e início do tratamento
Teste de Sensibilidade (Proporções)	120 dias	1001 dias
Teste de Sensibilidade (MGIT)	97 dias	1162 dias
Gene Xpert	59 dias	386 dias
Todos os exames juntos	88 dias	1162 dias

O total de pacientes que realizaram ao menos um teste de sensibilidade pelo método MGIT e um teste de sensibilidade pelo Gene Xpert[®] MTB/Rif foi de 704. Já os pacientes os que realizaram ao menos um teste de sensibilidade às drogas pelo método das proporções e

um teste de sensibilidade pelo Gene Xpert[®] MTB/Rif totalizaram 612. Calculou-se a sensibilidade, especificidade e índice de Kappa entre estas técnicas (Tabela 9).

Tabela 9 - Sensibilidade, especificidade e índice Kappa: MGIT X Gene Xpert[®] MTB/Rif e Proporções X Gene Xpert[®] MTB/Rif, Rio de Janeiro, 2011-2013.

Técnicas	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (95%)	Kappa (Concordância)
MGIT X Gene	90% (81,9-99,3)	96,6(94,8-97,9)	0,82 (Ótima)
Proporções X Gene	57,1% (18,4-90,1)	99,7% (98,8-100)	0,61 (Boa)

Por serem ferramentas recentemente implantadas e pouco exploradas, o GAL e o SITE TB foram escolhidos para serem analisados neste trabalho. Ao realizar estas análises, ambos os sistemas revelaram importantes fragilidades, com destaque para a inconsistência de datas entre processamento e liberação dos exames que apresentaram um tempo considerado inválido; ao todo foram 5,510 exames (14,47%).

Já para o SITE TB, dentre os 719 pacientes notificados como caso novo, 182 não apresentavam resultado liberado de teste diagnóstico para TBDR no GAL durante o período do estudo. Os resultados levantados neste trabalho são de grande valia, pois permitem uma visão do GAL como ferramenta para diagnóstico de TBDR no estado do Rio de Janeiro.

9 DISCUSSÃO

A avaliação das variáveis do GAL demonstrou que, embora a completitude tenha sido boa ou excelente, na maior parte delas a qualidade do preenchimento foi ruim, o que inviabilizou a análise de muitos registros. A análise dos indicadores de tempo ficou limitada aos registros com datas válidas, sendo possível constatar que o início do tratamento acontece de maneira tardia. O Gene Xpert® MTB/Rif, em relação à detecção da resistência à rifampicina, apresentou alta sensibilidade e alta especificidade.

Na literatura internacional é possível encontrar diversos estudos que se propõem a avaliar o tempo entre o início dos sintomas da tuberculose e o início do tratamento para TBDR ou TBMR (RIFAT et al 2015, NARASIMOLOO, 2012, ZHANG et al, 2015). Porém, são escassos os estudos na literatura nacional que avaliam o tempo em relação ao processamento e liberação do Teste de Sensibilidade e/ou tempo entre liberação do Teste de Sensibilidade e início do tratamento para TBDR. Os estudos disponíveis geralmente avaliam o tempo entre os sintomas e o início do tratamento da tuberculose sensível às drogas (MAIOR, 2012).

Um dos principais desafios para o controle da tuberculose em qualquer localidade, sobretudo em regiões onde a mesma apresenta altos níveis de endemicidade de TBDR, é garantir um diagnóstico precoce e correto e o início do tratamento em momento oportuno, ou seja, o mais rapidamente possível, especialmente quando se trata de formas resistentes da doença (SUERENDRA, 2015). A OMS recomenda a realização do teste de sensibilidade às drogas de rotina em pacientes com tuberculose ou que apresentem maior risco de desenvolver resistência ao tratamento (ZHANG et al, 2015).

Em particular, os pacientes confirmados como portadores de resistência bacteriana, deveriam ser encaminhados rapidamente para dar continuidade ao seu acompanhamento em unidades de referência secundária e terciária e, nessas unidades, seus esquemas de tratamento deveriam ser ajustados na maior brevidade possível, de acordo com a indicação clínica, com a possibilidade de inclusão de drogas sensíveis e mudança no tempo do tratamento.

De acordo com as normas vigentes de vigilância em TB, um paciente portador da doença, que recebe pela primeira vez o teste de sensibilidade, apontando qualquer um dos quatro tipos de resistência, deve ter a sua notificação no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) formalmente encerrada como caso TBMR. Em seguida, deve ser aberta uma nova notificação no Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITE-TB). Além disso, se o caso já estiver notificado no SITE-TB e o teste de

sensibilidade apontar mudança no tipo da resistência, essa modificação deverá ser formalmente anotada no campo correspondente com a inclusão das informações a respeito do eventual novo esquema de tratamento que foi adotado. O registro deste teste para diagnosticar tuberculose resistente, seja através do teste rápido molecular, ou pelo teste de sensibilidade, deve ser realizado no Sistema Gerenciador do Ambiente Laboratorial (GAL). Neste sistema é possível obter um histórico de cada paciente, com datas importantes para o manuseio, processamento e liberação do resultado do exame.

Atualmente, a utilização de testes rápidos para o diagnóstico da TB, assim como o Gene Xpert[®] MTB/ Rif capaz de identificar resistência medicamentosa em até duas horas, trouxe a possibilidade de iniciar o tratamento no menor tempo possível, o que não era imaginável com a utilização somente do teste de sensibilidade convencional, pois o resultado dos exames convencionais podem variar bastante, a depender da técnica utilizada, podendo chegar até 8 semanas para um resultado conclusivo (NARASIMOLOO, 2012).

A despeito dessas novas tecnologias, não foi o que pudemos constatar na prática no estado do Rio de Janeiro. No período em estudo, o tempo médio entre a liberação do resultado do teste rápido molecular até o início do tratamento foi de 59,2 dias. Isso chama atenção, pois esta técnica permite a liberação do resultado em algumas horas. A mesma dificuldade foi encontrada em um estudo realizado na cidade do Cabo, que avaliou o tempo do início do tratamento de TBMR pelo Gene Xpert[®] MTB/ Rif e pelo MDRTB plus, demonstrando que a utilização do Gene Xpert[®] MTB/ Rif diminui o tempo de resposta laboratorial em 80%, porém reduziu somente em 20% o tempo até o início do tratamento (NAIDOO et al, 2014). Em consonância com nossos achados, há evidências de que a diminuição do tempo para início do tratamento não depende somente do método empregado para diagnóstico, mesmo que o método seja teste rápido, e sim de toda estrutura envolvida nas ações de controle da TB.

Neste trabalho avaliou-se o tempo entre o processamento e a liberação dos testes de sensibilidade às drogas anti-tuberculose de acordo com diferentes técnicas. Nossos achados indicam que, para os registros em que foi possível se fazer uma avaliação, a maioria dos resultados apresentou um tempo considerado bom. Entretanto, vale ressaltar que grande parte dos resultados dos testes de sensibilidade às drogas, tanto pelo método das proporções de Canetti, quanto pelo MGIT, apresentaram resultados inválidos. Os resultados inválidos estão relacionados com as datas informadas no sistema. Conforme revelado em nosso estudo as datas de cadastro, processamento e liberação são essenciais para avaliação do tempo até o início do tratamento.

Por outro lado, o cálculo do tempo transcorrido entre a liberação do exame e o início do tratamento revelou que, em média, considerando todas as técnicas, o tempo de 88 dias (12,6 semanas) foi bem superior ao esperado. Considerando o Gene Xpert[®] MTB/ Rif, o tempo médio foi de 59 dias (8 semanas). Já os resultados para o MGIT e o método das proporções foram 97 dias (13,8 semanas) e 120 dias (17,1 semanas), respectivamente. Consideramos esse dado preocupante, pois sem o diagnóstico em tempo hábil e o tratamento adequado não há quebra da cadeia de transmissão, tornando o controle da tuberculose cada vez mais difícil (SIDEGUM, 2015). Nossos achados são diferentes dos relatos em um estudo realizado em Kwazulu-Natal, na África do Sul, no qual se avaliou o tempo da coleta até o início do tratamento. Os autores informam que apenas 25% dos doentes investigados naquela região iniciaram o tratamento sem atraso. Cerca de 75% dos pacientes avaliados iniciaram o tratamento com um atraso de até 22 semanas após o diagnóstico da resistência (NARASIMOLOO, 2012). Em outro estudo realizado na China, no qual também se avaliou o tempo da liberação do Teste de Sensibilidade e o início do tratamento de TBDR, os autores relatam uma média de 9 dias de atraso, em mais de 37% da amostra. Somando o atraso do diagnóstico com o atraso do tratamento, o tempo médio foi 120 dias (ZHANG et al, 2015). Em suma, o retardo do início do tratamento ocasionado pelo retardo na liberação dos exames de diagnósticos e testes de sensibilidade contribuem para manutenção da cadeia de transmissão da TB em diversas partes do mundo, lançando desafios adicionais para o controle da enfermidade, sobretudo quando se trata de casos resistentes às drogas.

A realização do teste de sensibilidade independente da técnica empregada visa apontar se o paciente possui ou não resistência aos medicamentos para tuberculose, de 1ª ou 2ª linha. No que diz respeito ao quantitativo de resultados que apresentaram algum tipo de resistência (6,4%), nossos achados se aproximam de um estudo realizado em Portugal, onde se descreveu o quantitativo de exames realizados no Laboratório de Micobactérias do INSA (Lisboa e Porto), nos anos de 2008 a 2013, e revelou-se que dos 4.169 pacientes em tratamento para tuberculose naquele período, 306 (7,3%) apresentavam formas resistentes às drogas TBMR (MACEDO, 2014).

Um dos objetivos do GAL é manter a qualidade dos resultados diagnósticos para tuberculose. Este sistema foi desenvolvido por meio da parceria entre as instituições, Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), da Coordenação de Atenção Básica (COSAB) e Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), da Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB) e tem como objetivos principais: informatizar o Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública das Redes Nacionais de Laboratórios de

Vigilância Epidemiológica e Vigilância em Saúde Ambiental, proporcionando o gerenciamento das rotinas, acompanhamento das etapas para realização dos exames e relatórios epidemiológicos e de produção nas redes estaduais de laboratórios de saúde pública, enviar os resultados dos exames laboratoriais de casos suspeitos ou confirmados (positivos/negativos) das Doenças de Notificação Compulsórias (DNC) ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e auxiliar nas tomadas de decisões epidemiológicas e gerenciais dos laboratórios de saúde.

Nosso estudo promoveu de forma inédita um cruzamento entre o GAL e o SITE TB, revelando que no período em análise, do total de casos novos notificados no SITE TB aproximadamente 3/5 (74,7%) apresentavam testes de sensibilidade (Técnica das proporções, MGIT ou Gene Xpert) com resultado liberados no GAL.

Em relação à sensibilidade e especificidade, nosso estudo apresentou resultados semelhantes a um estudo realizado na Índia, onde a sensibilidade e a especificidade foram 86,8% e 93%, respectivamente (AGRAWAL, 2016). Entretanto, outro estudo, também realizado na Índia, no qual o objetivo foi avaliar o desempenho do Gene Xpert para diagnóstico de tuberculose pulmonar, os resultados foram diferentes: com sensibilidade de 95,7% e especificidade de 99,3% (SURENDRA, 2015).

Este trabalho comparou o Gene Xpert com o teste de sensibilidade (técnica das proporções): sensibilidade 57,1% (IC 95% 18,4-90,1) e especificidade 99,7% (IC 95% 98,8-100). A variação da sensibilidade pode ser explicada devido ao quantitativo reduzido de amostras resistentes. No estudo realizado por Surendra (2015), onde grande parte da amostra era resistente à rifampicina, o Gene Xpert[®] MTB/ Rif comparado ao teste de sensibilidade (técnica das proporções) apresentou 94,5% de sensibilidade (IC 95% 88,6-97,4) e 97,7% de especificidade (IC 95% 95,4-98,9). Já no estudo de Boehme (2011), o Gene Xpert[®] MTB/ Rif comparado ao Teste de Sensibilidade quanto à resistência da rifampicina, realizado em 6 países, apresentou 94,4% (IC 95% 90,8%- 96,6%) de sensibilidade e 98,3% (IC 95% 97,1%-99,0%) de especificidade. O Gene Xpert[®] MTB/ Rif, como podemos observar, é preciso na detecção do bacilo e na confirmação da resistência à rifampicina, permitindo uma redução do tempo de resposta laboratorial.

No Rio de Janeiro, assim como em outros estados do país, o registro dos exames diagnósticos para TBDR deve ser feito no Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL). A implantação do GAL vem ocorrendo desde 2009. Este sistema foi criado com o intuito de solucionar problemas referentes à liberação dos resultados dos exames. Um dos objetivos do GAL é acompanhar o padrão dos resultados diagnósticos de tuberculose, entre outras doenças

(JESUS, 2013). O GAL foi concebido como uma ferramenta de extrema importância para a vigilância epidemiológica. Por essa razão é fundamental sua alimentação com informações fidedignas e que possam iniciar ações para o controle da doença.

Estudos recentes se propõem a avaliar o grau de completitude do Sistema de Informação de Agravos de Notificação em relação à Tuberculose (SINAN/TB) (MALHÃO, 2010; MACIEL, 2008). Todavia, são praticamente inexistentes os estudos que avaliam o grau de completitude do GAL. Nosso estudo demonstrou que o grau de completitude deste sistema pode ser considerado excelente em relação a maior parte das variáveis analisadas, porém o que chamou atenção foi a inconsistência destas variáveis, principalmente no que diz respeito às datas de coleta, processamento e liberação dos exames registrados.

Nos três anos em que este estudo se propôs a avaliar o GAL como ferramenta para o diagnóstico da TBDR, no estado do Rio de Janeiro, foi possível identificar importantes limitações do sistema, descritas a seguir. A maior parte dos testes de sensibilidade, tanto os realizados pelo método das proporções, quanto pelo MGIT apresentaram tempo entre processamento-liberação do resultado, inferior ao mínimo necessário para um teste conclusivo, sendo portanto considerado como tempo inválido para nossas análises. Outra limitação importante foi a data da coleta mal preenchida. Houve casos em que a data de processamento informada no sistema foi anterior a data da coleta. A partir das limitações reveladas, nosso trabalho recomenda a realização de oficinas (com apoio da equipe do DATASUS) e/ou treinamentos (para os profissionais dos laboratórios que alimentam o sistema) para reafirmar a importância do preenchimento de tais variáveis para que o padrão de qualidade referente ao diagnóstico de tuberculose seja alcançado plenamente. Além de treinamentos para as equipes de saúde é de fundamental importância que supervisões do preenchimento das variáveis e análises regulares como as aqui empregadas, sejam desenvolvidas na rotina dos laboratórios e unidade de referência para o controle dos casos de TBDR.

10 CONCLUSÃO

O GAL é uma ferramenta útil para o registro dos exames para diagnóstico de TBDR, todavia é praticamente inexplorada. Acredita-se que seria mais eficiente se fosse interligado a outros sistemas de informação em saúde e, especialmente, ao SITE TB no caso de tuberculose resistente às drogas. Essa interligação teria o potencial de deflagrar ações de vigilância epidemiológica em tempo oportuno para várias doenças de notificação compulsória, diminuindo, assim, o tempo entre a liberação de resultados de exames e o início dos tratamentos.

Este estudo teve como principal limitação a inconsistência do preenchimento das variáveis, principalmente em relação às datas, o que nos permite sugerir outros estudos que possibilitem um melhor entendimento sobre o motivo destas inconsistências (operacional, do sistema ou outras causas).

REFERÊNCIAS

AGRAWAL, M. et al. Estudo Comparativo de GeneXpert com ZN Stain e Cultura em amostras de suspeita de tuberculose pulmonar. **Journal of Clinical and Research Diagnostic: JCDR**, v.10, n.5, p.9-12, 2016.

BARTHOLOMAY, P. et al. Melhoria da qualidade das informações sobre tuberculose a partir do relacionamento entre bases de dados **Cad. Saúde Pública**, v. 30, n. 11, p. 2459–2469, 2014.

BOEHME, C.C. et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. **Lancet**, v.377, n. 9776, p.1495-1505, 2011.

BRASIL. Manual de Bacteriologia da Tuberculose. **Manual de Bacteriologia da Tuberculose**, v. 3^o edição, p. 242, 2005.

BRASIL. **Guia de Vigilância em Saúde**. 1ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. BRASIL. **Tratamento diretamente observado (TDO) da tuberculose na atenção básica: protocolo de enfermagem**. 1 ed., Brasília: Ministério da Saúde, 2011

BRASIL. Tuberculose: alinhada com o social, afinada com a tecnologia. **Boletim Epidemiológico**, v.44, n.02, 2013.

BRASIL. Série Histórica do Coeficiente de Mortalidade de Tuberculose. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/setembro/24/taxa-mortalidade-tuberculose-1999-2014-base-JUN-2015.pdf>>. Acesso em: 15 nov. 2015.

BRASIL. Panorama da tuberculose no Brasil: indicadores epidemiológicos. **Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis**. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Série Histórica do número de Casos-novos-tuberculose-1990-2014. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/setembro/24/Casos-novos-tuberculose-1990-2014-base-jun-2015.pdf>>. Acesso em: 15 nov. 2015.

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

BRASIL . O controle da tuberculose no Brasil: avanços, inovações e desafios. **Boletim Epidemiológico**, v. 45, n. 02, p. 13, 2014. BRASIL. Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose. Disponível em: <<http://sitetb.saude.gov.br/download.html>> Acesso em: 20 jun 2016.

BRASIL. Manual do usuário GAL versão 1.0.7. Disponível em:
<http://gal.datasus.gov.br/GAL/download/Manual_Operacao_Modulo_Usuario.pdf> Acesso em: 16 nov 2016.

BRASIL. Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias. **Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica**. – Brasília : Ministério da Saúde, 2008.

BRASIL.. Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à tuberculose. **Boletim Epidemiológico**, v. 46, n. 9, p. 1–19, 2015.

BRITO, R. C. **Resistência aos fármacos antituberculose em cepas de *Mycobacterium tuberculosis* isoladas de pacientes atendidos em seis hospitais da região metropolitana do estado do Rio de Janeiro**. 212 f. Tese (Doutorado em medicina). Setor de ciências pneumológicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro Rio de Janeiro, 2008.

CHIRINOS, N. E. C.; MEIRELLES, B. H. S. Fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose: uma revisão integrativa. **Texto Contexto Enfermagem**, v. 20, n. 3, p. 599–406, 2011.

COELHO, D. E.; MARIA, D.; ALEXANDRE, F. et al. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Tuberculose Resistente e Multi-Droga Resistente. Disponível em:<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/mozambique_tb2.pdf> Acesso em: 14 jul 2016.
FERRI, A.O. Diagnóstico da tuberculose: uma revisão. **Revista Liberato**, v.15, n. 24, p. 105-212, 2014.

JESUS, R. DE et al. Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial: relato de experiência de uma ferramenta transformadora para a gestão laboratorial e vigilância em saúde. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v.22, n.3, p.525-529, 2013.

KAWAMURA, T. Interpretação de um teste sob a visão epidemiológica. Eficiência do teste. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 79, n. 4, p. 437-441, 2002.

LACEN-PR. Manual do Usuário (GAL), 2011. Disponível em:<http://www.lacen.saude.pr.gov.br/arquivos/File/GAL/GAL_Manual_maio_2001.pdf> Acesso em: 08 out. 2016.

LAGUARDIA, J. et al. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan): desafios no desenvolvimento de um sistema de informação em saúde. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 13, n. 3, p. 135–146, 2004.

MACEDO, R. et al. Tuberculose multirresistente e extensivamente resistente em Portugal, 2008-2013. **Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge IP-Boletim Epidemiológico**, n. especial 3, p.11-14, 2014.

MACHADO A.C.F.T, et al. Fatores associados ao atraso no diagnóstico da tuberculose pulmonar no estado do Rio de Janeiro. **J BrasPneumol**, v.37, n.4, p.512-520, 2011.

MACIEL, E.L.Net al.Completude dos dados do Programa de Controle da Tuberculose no Sistema de Informação de Agravos de Notificação no Estado do Espírito Santo, Brasil: uma análise do período de 2001 a 2005.**J. Bras. Pneumol**, v.34, n.4, p.225-229, abr. 2008.

MAIOR, M. L. et al. Tempo entre o início dos sintomas e o tratamento da tuberculose pulmonar em um município com elevada incidência da doença.**J. Bras. Pneumologia**, v. 38, n. 2, p. 202-209, 2012.

MALHÃO, T .A, et al . Avaliação da completitude do Sistema de Informação de Agravos de Notificação da Tuberculose.**Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 19, n. 3, p. 245-256, set. 2010 .
MENTEN, J. et al. Time delays in diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review of literature.**BMC Infectious Diseases**, v. 9, n.91, p. 1-10, 2009.

NARASIMOLOO, R. et al. Delay in commencing treatment for MDR TB at a specialised TB treatment centre in Kwazulu-Natal. **SAM J**, v. 102, n.106, p. 360-362, 2012.

PERES, S.V. **Uso da técnica de linkage nos sistemas de informação em saúde: aplicação na base de dados do Registro de Câncer de base populacional do município de São Paulo**. 187f. Tese (Doutorado em Saúde Pública). Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Universidade de Saõ Paulo, São Paulo, 2011.

PILLER, R. V. B. Epidemiologia da Tuberculose. **Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro**, v. 21, n. 1, p. 4–9, 2010.

PINHEIRO, R. et al . Apoio regional no estado do Rio de Janeiro, Brasil: um relato de experiência. **Interface (Botucatu)**, v. 18, supl. 1, p. 1125-1133, 2014.

RIFAT, M. et al. Health system delay in treatment of multidrug resistant tuberculosis patients in Bangladesh. **BMC Infectious Diseases**, v.15, n.526, p.1-8, 2015.

ROCHA, J. L. DA et al. Tuberculose multirresistente. **Pulmão RJ**, v. 17, n. 1, p. 27–32, 2008.

SANTOS, J. Resposta brasileira ao controle da tuberculose. **Revista de Saúde Pública**, v. 41, p. 89–93, 2007.

SES-BA. Portal de Vigilância da Saúde. Gestão da informação, comunicação e conhecimento compõe a estratégia do Lacen-ba. Disponível em: <<http://www.suvisa.ba.gov.br/content/gest%C3%A3o-da-informa%C3%A7%C3%A3o-comunica%C3%A7%C3%A3o-e-conhecimento-comp%C3%B5e-estrat%C3%A9gia-do-lacen-ba>> Acesso em: 08 out. 2016.

SES-RJ. Rotina para atendimento dos casos de tuberculose resistente às drogas (Referência Terciária). Disponível em: <<http://www.rj.gov.br/web/ses/principal>>. Acesso em: 29 mai 2016.

SES-RJ. Boletim Tuberculose 2014. Disponível em: <<http://riocomsaude.rj.gov.br/Publico/MostrarArquivo.aspx?C=wXJ%2BKouHyII%3D>>. Acesso em: 10 jan 2016.

SILVA, C. F. et al. Linkage entre bancos de dados de nascidos vivos e óbitos infantis em município do Nordeste do Brasil: qualidade dos sistemas de informação. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.25, n.7, p.1552-1558, jul 2009.

SIQUEIRA, H. R. DE et al. Evolução clínica de um grupo de pacientes com TB multirresistente atendidos em um centro de referência na cidade do Rio de Janeiro. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, n. 1, p. 54–62, 2009.

STEINGART, K. R. et al. Xpert® Mtb/Rif Assay for Pulmonary Tuberculosis and Rifampicin Resistance in Adults. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, p. 1–131, 2013.

SURENDRA K et al. Avaliando a precisão do diagnóstico de Xpert MTB / RIF Ensaio em Tuberculose Pulmonar. **PLoS ONE**, v. 10, n.10, p. 1-9, 2015.

WARREN R. M. Implementation of new tools for multidrugresistant tuberculosis detection and control. **International Journal of Mycobacteriology**, v.5, suppl. 1, p. S67, 2016.

ZHANG, X. et al. Diagnostic and treatment delay of multidrug resistente tberculosis before initiating treatment: a cross-sectional study. **Tropical Medicine and International Health**, v. 20, n II, p. 1431-1437, nov 2015.