

**ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DE AMPLIFICAÇÃO DE ÁCIDOS
NUCLEICOS PARA O DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE E TUBERCULOSE
RESISTENTE POR MEIO DO TESTE *Genotype*[®]*MTBDRplus*.**

Universidade Federal de Minas Gerais

Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical

Belo Horizonte – 2018.

Valéria Martins Soares

**ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DE AMPLIFICAÇÃO DE ÁCIDOS
NUCLEICOS PARA O DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE E TUBERCULOSE
RESISTENTE POR MEIO DO TESTE Genotype®MTBDRplus.**

Tese apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Infectologia e Medicina
Tropical, como requisito parcial para a
obtenção do título de Doutora em Ciências
da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical.

Orientadora: Prof^ª. Silvana Spíndola de Miranda

Co-orientadora: Prof^ª. Wânia da Silva Carvalho

Belo Horizonte 2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Sandra Regina Goulart Almeida

Vice Reitor

Alessandro Moreira

Pró Reitor de Pós Graduação

Fábio Alves

Pró Reitor de Pesquisa

Mário Campos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Humberto José Alves

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

Coordenador

Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Sub – Coordenador

Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Colegiado

Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Vandack Alencar Nobre Jr.

Antônio Luiz Pinheiro Ribeiro

Denise Utsch Gonçalves

Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Unái Tupinambás

Thaís Teodoro de Oliveira Santos

Aos meus amados pais, Vicente e Maria, por me oferecerem a vida e aos meus irmãos Alexandre, Adriano e Fernando pela amizade e amor. Saudade da Rua Adolfo Pereira....

À Cassinha, minha irmã de coração, Lucas, Pedro e Sílvia, afilhada querida, pelo carinho e por nossa convivência tão boa.

Ao Alexandre por nossos filhos Aléxia e Eduardo.

Ao Tio Guido, representando aqui todos os meus tios e primos colegas de profissão.

À Iêda, Titita e Tia Mazza pelo apoio todos esses anos.

À D. Vera e saudosa Alice pela ajuda.

À Norma por nossa amizade de décadas.

AGRADECIMENTOS

À Professora Silvana Spíndola de Miranda e Wânia da Silva Carvalho pela oportunidade e ensinamentos. Aprendi muito com vocês! Recebam a minha admiração.

Às professoras Cláudia Vater, Suely Alves e Luciene Scherer pelo apoio científico.

Aos amigos do Grupo de Pesquisa em Micobactérias pelo apoio e amizade durante esses anos, em especial à Isabela e Lida.

Aos amigos do Laboratório do Hospital Júlia Kubitschek pelo apoio incondicional durante esse tempo de Doutorado e em especial à Microbiologia, por sermos essa equipe tão coesa e afinada e que luta por um atendimento cada dia melhor e que me enche de orgulho.

Às bolsistas de apoio técnico, em especial Jamilly, Letícia, Carla, Lúcia e Grazielle por toda a cooperação no trabalho.

À coordenação e aos professores do Centro de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, em especial para os membros do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, pelos ensinamentos e apoio na realização deste projeto.

À secretária do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, em especial à Jussara e Luciene, por sua competência, eficiência, apoio, cuidado e atenção em relação a todas as demandas discentes.

“Age de tal forma que a máxima do teu querer possa valer em todo o tempo também como princípio de uma legislação geral.”

Immanuel Kant

RESUMO – Estudo 1

No Brasil, com o aumento dos custos da atenção à saúde, houve a necessidade de avaliar os métodos de diagnóstico da tuberculose (TB) atuais e a serem incorporados no Sistema Único de Saúde. O objetivo desse estudo foi avaliar o custo médio e o custo por atividade (ABC) do diagnóstico laboratorial da TB em um hospital de referência terciária e o custo-efetividade do Genotype[®]MTBDR*plus*. A análise de custo foi baseada em dois métodos: custo médio e ABC. O resultado do custo médio eo ABC foram, respectivamente, U\$4,00/U\$3,24 para baciloscopia, U\$6,73/U\$5,29 para cultura em meio Lowenstein-Jensen (LJ), U\$105,42/U\$76,56 para o teste de sensibilidade a drogas (DST) pelo método das proporções em LJ (PM-LJ), U\$148,45/U\$ 136,80 para o sistema automatizado BACTEC[™]MGIT[™]960 (MGIT-DST), U\$11,53/U\$ 9,89 para o Xpert[®]MTB/RIF e U\$84,21/U\$48,38 para o Genotype[®]MTBDR*plus*. O Genotype[®]MTBDR*plus* foi custo-efetivo pois teve um custo menor e um tempo menor para a liberação de resultado em relação ao MGIT-DST e o PM-LJ, dominando a comparação.O custo médio, o ABC e o custo-efetividade mostraram-se ser bons parâmetros para a tomada de decisão no diagnóstico da TB e da TBMDR.

RESUMO – Estudo 2

Embora os esforços para controlar a epidemia mundial de tuberculose (TB) tenham reduzido sua mortalidade e incidência, há vários fatores predisponentes a serem controlados a fim de reduzir a carga da doença. O objetivo desse estudo foi avaliar os fatores associados à TB e TB resistente em pacientes atendidos em um hospital de referência terciária. Trata-se de um estudo transversal em que as variáveis utilizadas foram agrupadas em: características sociodemográficas, comportamentais e clínicas. O desfecho considerado para verificar associação entre TB e variáveis explicativas foi o tratamento prescrito para TB. Para avaliar a associação entre a TB resistente e as mesmas variáveis explicativas considerou-se a mudança de tratamento para TBMDR. O alcoolismo, o RX de tórax sugestivo e a presença de cavitações pulmonares foram fatores de risco para a TB e a presença de comorbidades estava associada à doença. A TBMDR estava associada ao tratamento anterior e à presença de cavitações. Apesar dos importantes progressos na luta contra a TB é necessário um conjunto de ações articuladas que incluam medidas de proteção social e suporte aos pacientes.

ABSTRACT – Study 1

Aim: Assess the mean cost and activity based cost (ABC) of the laboratory diagnosis for tuberculosis in a tertiary referral hospital and cost-effectiveness of Genotype® MTBDR*plus*.
Materials & Methods: The cost analysis was based on two methods: mean cost and ABC.
Results: The mean cost and ABC were, respectively, U\$4.00/U\$3.24 for bacilloscopy, U\$6.73/U\$5.29 for a Lowenstein-Jensen (LJ) culture, U\$105.42/U\$76.56 for a drug sensitivity test (DST) - proportions method (PM) in LJ, U\$148.45/U\$136.80 for a DST - BACTEC™MGIT™960 system (MGIT), U\$11.53/U\$9.89 for Xpert®MTB/RIF and U\$84.21/U\$48.38 for Genotype®MTBDR*plus*.
Conclusions: The Genotype®MTBDR*plus* was cost-effective. The mean cost, ABC and cost-effectiveness proved to be good parameters for decision-making in the diagnosis of TB and MDR-TB.

ABSTRACT- Study 2

Although efforts to control the global tuberculosis (TB) epidemic have reduced their mortality and incidence, there are several predisposing factors to be controlled to reduce the disease burden. The objective of this study was to evaluate the factors associated with TB and resistant TB in patients treated at a tertiary referral hospital. It is a cross-sectional study in which the variables used were grouped into: sociodemographic, behavioral and clinical characteristics. The endpoint considered to verify the association between TB and explanatory variables was the treatment prescribed for TB. To assess the association between resistant TB and the same explanatory variables, the change in treatment for MDR-TB was considered. Alcoholism, suggestive chest X-ray and the presence of pulmonary cavitations were risk factors for TB and the presence of comorbidities was associated with the disease. TBMDR was associated with previous treatment and the presence of cavitations. Despite important progress in the fight against TB, a set of articulated actions that include measures of social protection and patient support are needed.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ABC *Activity Based Cost* ou custo por atividade

CMTB Complexo *Mycobacterium tuberculosis*

DPOC Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

EPI Equipamento de proteção individual

FF Faculdade de Farmácia

FM Faculdade de Medicina

FUNED Fundação Ezequiel Dias

H Isoniazida

HCV Vírus da Hepatite C

HIV Vírus da Imunodeficiência Humana

HJK Hospital Júlia Kubitschek

LBMSM Laboratório de Biologia Molecular e Saúde Pública

LJ Lowestein Jensen

LM-HJK Laboratório de Microbiologia do Hospital Júlia Kubitschek

LPM Laboratório de Pesquisa em Micobactérias

LRE-FUNED Laboratório de Referência Estadual- FUNED

MDR Multidroga resistente

MNT Micobactérias Não Tuberculosas

Mycobacterium tuberculosis M.tuberculosis

OMS Organização Mundial de Saúde

OR Odds ratio

PCR Reação em Cadeia da Polimerase

R Rifampicina

RHZE Rifampicina Isoniazida Pirazinamida Estreptomicina

SITE-TB Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose

TB tuberculose

TS Teste de sensibilidade

UFMG Universidade Federal de Minas Gerais

UFRJ Universidade Federal do Rio de Janeiro

XDR Resistência extensiva

ZN Ziehl Neelsen

LISTA DE TABELAS

Table 1. Mean and activity based cost (ABC) of conventional and molecular tests.....40

Table 2. Cost components of ABC for each diagnostic test.....41

Table 3. The diagnostic algorithms for negative and positive samples in the routine....42

Tabela 1. Análise descritiva das características sociodemográficas, comportamentais e clínicas (n= 251) da população atendida no HJK.....50

Tabela 2. Fatores de exposição para pacientes com e sem tuberculose.....51

Tabela 3. Fatores associados à tuberculose utilizando análise multivariada.....53

Tabela 4. Fatores de exposição associados a TB-MDR utilizando análise univariada..54

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Grupo de 30 países listados pela OMS como sendo de alta prioridade para TB, TB/HIV e TB-MDR durante o período de 2016-2020 e suas áreas de sobreposição....1

Figura 2: Fórmula do Custo Médio e ABC.....15

Figura 3: Cepa de *Mycobacterium tuberculosis* com mutação na região 516 do gene *rpoB* e na região 315 do gene *KatG* por meio do kit Genotype[®]MTBDR*plus*.....18

SUMÁRIO

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	1
1.1 JUSTIFICATIVA.....	8
2. OBJETIVOS	
2.1 OBJETIVO GERAL.....	9
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	9
3. METODOLOGIA DETALHADA	
3.1 ESTUDO DO CUSTO DO DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA TUBERCULOSE	
3.1.1 Delineamento.....	10
3.1.2 Rotina de Funcionamento do LM-HJK e do LPM/FM/UFMG.....	10
3.1.3 Casuística.....	11
3.1.4 Coleta de dados gerais do LM-HJK, LRE-FUNED, LPM/FM/UFMG e LBM- SP/FF/UFMG.....	11
3.1.5 Coleta de informações gerais e dos Componentes de Custo das Metodologias Laboratoriais.....	12
3.1.6 Itens avaliados por exame.....	12
3.1.7 Análise dos dados.....	14
3.2 ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DA FITA Genotype®MTBDRplus	
3.2.1 Delineamento e local do estudo.....	17
3.2.2 Etapas do estudo.....	17
3.2.3 Análise de custo-efetividade.....	19
3.2.4 Cálculo de acurácia da fita.....	19
3.3 ESTUDO DOS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À TUBERCULOSE E A TUBERCULOSE RESISTENTE EM PACIENTES ATENDIDOS EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA TERCIÁRIA	
3.3.1 Delineamento e local do estudo.....	20
3.3.2 Variáveis.....	20
3.3.3 Obtenção e coleta de dados.....	22
3.3.4 Análise estatística.....	22
3.4 ASPECTOS ÉTICOS.....	23
4. ARTIGOS	
4.1 NOTA EXPLICATIVA.....	24

4.2 ARTIGO 1.....	25
4.3 ARTIGO 2.....	43
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	60
6. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	61
7. REFERÊNCIAS.....	62
8. ANEXOS	
8.1 Anexo A – Folha de Aprovação do Comitê de Ética da UFMG.....	66
8.2 Anexo B – Folha de Aprovação do Comitê de Ética da FHEMIG.....	67
8.3 Anexo C – Folha de aprovação.....	68
8.4 Anexo D –Questionário clínico padronizado.....	69

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A tuberculose (TB) segue como um grave problema de saúde pública no mundo. Segundo a organização Mundial de Saúde (OMS), é a doença infecciosa de agente único que mais mata, superando o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) (BRASIL, 2018). Em 2016, o número de novos casos de TB no mundo foi de 10,4 milhões, dos quais 10% eram HIV-positivo. Houve ainda a morte de 1,3 milhão de pessoas, mais 374.000 mortes em co-infectados por TB/HIV (OMS,2017).

O Brasil faz parte de um grupo de 30 países listados pela OMS como sendo de alta prioridade, responsáveis por cerca de 90% dos casos de TB estimados no mundo (OMS, 2017).

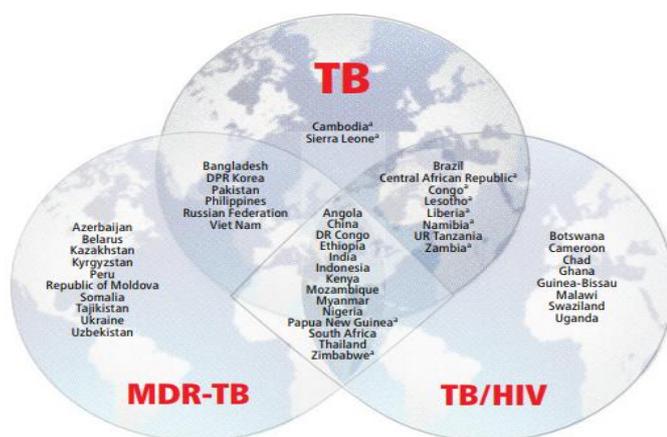


Figura 1: Grupo de 30 países listados pela OMS como sendo de alta prioridade para TB, TB/HIV e TB-MDR durante o período de 2016-2020 e suas áreas de sobreposição. Fonte: OMS, 2017.

Em 2017, foram notificados 69.569 casos novos de TB no Brasil. Nesse mesmo ano, o coeficiente de incidência foi igual a 33,5 casos/100 mil hab.. No período de 2008 a 2017 esse coeficiente apresentou queda média anual de 1,6% (BRASIL, 2018). Quanto aos casos de retratamento, foram registrados 13.347 casos no país, equivalentes a 16,1% do total de casos notificados no mesmo período (BRASIL, 2018).

Em 2016, foram registrados 4.426 óbitos por TB, resultando em coeficiente de mortalidade igual a 2,1 óbitos/100 mil hab., que apresentou queda média anual de 2,0% de 2007 a 2016. A distribuição de ambos os indicadores foi heterogênea por regiões,

estados e capitais. Quanto aos estados, nesse mesmo ano, os maiores coeficientes de incidência foram registrados no Amazonas (74,1/100 mil hab.), no Rio de Janeiro (63,5/100 mil hab.) e em Pernambuco (46,0/100 mil hab.). Os maiores coeficientes de mortalidade também foram observados no Rio de Janeiro (4,4/100 mil hab.), Pernambuco (4,2/100 mil hab.) e Amazonas (3,8/100 mil hab.). O Estado de Minas Gerais registrou coeficiente de incidência e de mortalidade de 15,8/100 mil hab. e 1,3/100 mil hab., respectivamente e foram notificados 3.343 casos novos de TB (BRASIL, 2018).

No país, 71,4% dos casos novos de TB em 2017 realizaram diagnóstico por confirmação laboratorial e em 2016, em relação ao abandono, o percentual foi de 10,3%, duas vezes acima da meta preconizada pela OMS (<5,0%). (BRASIL, 2018)

A rápida emergência de cepas multirresistentes de *Mycobacterium tuberculosis* (TB-MDR: resistência a pelo menos isoniazida e rifampicina) e de cepas com resistência extensiva (TB-XDR: MDR mais resistência a fluoroquinolona e um dos três fármacos injetáveis de segunda linha, amicacina, kanamicina ou capreomicina) representa importante ameaça ao tratamento da TB. A OMS estimou a ocorrência de 490.000 novos casos de TB-MDR em 2016, além de 110.000 casos sensíveis a isoniazida (H) e resistentes a rifampicina (R). A TB-XDR já foi reportada por 123 países e é estimado que 6,2% (95% IC: 3,6-9,5%) das pessoas com TB-MDR sejam TB-XDR (OMS, 2017).

O Sistema de Informação de Tratamento Especial de Tuberculose (SITE-TB) do Ministério da Saúde (MS) é o principal instrumento da vigilância de casos de TB que necessitam de tratamentos especiais no Brasil. Ao ser diagnosticado com alguma resistência aos medicamentos, o paciente deve ser notificado nesse sistema e classificado como um dos seguintes padrões de resistência: monorresistência, resistência à rifampicina pelo teste rápido molecular para TB (TRM-TB), polirresistência, multirresistência e resistência extensiva aos medicamentos. Em 2016, foram diagnosticados 1.044 casos com resistência a medicamentos para TB, com resultados obtidos pelo TRM-TB ou pelo teste de sensibilidade. Desses, 700 foram registrados como casos novos e 344 como retratamento (recidiva ou reingresso após abandono). Considerando-se apenas os casos novos notificados no SITE-TB e que iniciaram o tratamento para TB resistente, 177 (23,5%) eram de monorresistência, 330

(43,9%) de resistência à rifampicina pelo TRM-TB, 49 (6,5%) de polirresistência, 193 (25,7%) de multirresistência e 3 (0,3%) não tinham informação (BRASIL, 2017).

Em 2012, foram registrados 812 casos novos de TB-MDR no país, passando para 1.027 em 2015. Quanto ao padrão de resistência dos casos de 2015, 476 (46,3%) eram de monorresistência, 442 (43%) de MDR, 72 (7%) de polirresistência, 8 (0,8%) de XDR e outros 29 (2,8%) com padrão de resistência não definido no momento do diagnóstico. No ano de 2013, foram diagnosticados 503 casos novos de TB-MDR, sendo que 63% evoluíram para cura e 18,9% abandonaram o tratamento (BRASIL, 2016).

Com a implantação do TRM-TB, o diagnóstico da resistência foi aprimorado e no Brasil foram diagnosticados 63% dos casos de TB-MDR estimados para 2015, valor superior ao ano anterior, que apresentava 40,0%. (BRASIL, 2017).

É de fundamental importância, para que o tratamento da TB seja adequado, a determinação do padrão de resistência das cepas circulantes no Estado de Minas Gerais, devido a observação de elevada taxa de não adesão (AUGUSTO *et al.*, 2013). Segundo o SITE-TB/MS, em 2014 havia no estado 22 pacientes com mudança de esquema de tratamento, cinco monorresistentes, 20 MDR, três polirresistentes e dois XDR (BRASIL, 2016). Há a possibilidade da TB-MDR estar subestimada devido à realização de número insuficiente de exames de cultura e teste de sensibilidade (AUGUSTO *et al.*, 2013).

O diagnóstico laboratorial da TB é baseado na microscopia do escarro, cultura e identificação fenotípica. Apesar de ser um método rápido, fácil e barato, a baciloscopia tem seu uso limitado pela baixa sensibilidade (45-80%), especialmente em áreas de baixa incidência, nas formas extrapulmonares da TB e em pacientes que vivem com o HIV. No Brasil, a baciloscopia positiva é considerada como TB, porém, pode tratar-se de micobactéria não tuberculosa (MNT), já que a técnica não identifica a espécie. A cultura é ainda reconhecida como “método padrão” devido a sua sensibilidade, além de permitir a identificação da espécie e a realização de testes de sensibilidade. No entanto, o maior problema relacionado à cultura é o longo tempo de incubação (até 8 semanas), sendo que o teste de sensibilidade é realizado a partir da cultura, e não do espécime clínico, o que requer várias semanas adicionais para a obtenção do resultado (BRASIL, 2010). O sistema totalmente automatizado *Mycobacterial Detection System BD-MGIT* (Becton-Dickson) é um método radiométrico capaz de proporcionar resultado de

diagnóstico de TB em 7 a 10 dias, e de TB resistente em 10 a 15 dias. Porém, não tem sido usado na rotina na maioria dos laboratórios. Por esse motivo, nos últimos anos, novos métodos estão sendo desenvolvidos para o diagnóstico rápido da TB, sendo as melhores alternativas como triagem as técnicas moleculares ou genotípicas (BRASIL, 2010).

Além disso, devido aos custos elevados dos testes, os países com poucos recursos devem avaliar outros métodos endossados pela OMS, como CRI (colorimetric redox indicator method), MODS (microscopically observed drug susceptibility) e o teste da nitrataze (OMS, 2011).

Para enfrentar todos esses problemas observados em relação à TB, é necessário um conjunto articulado de ações desde a vigilância epidemiológica e que incluam diagnósticos rápidos e acurados para a detecção de casos novos e da resistência bacteriana, tratamentos rápidos e efetivos para a TB sensível e resistente, medidas adequadas de prevenção – como a vacinação e o tratamento da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* latente - e medidas de proteção social e suporte aos doentes (BARREIRA, 2018)

A OMS reconhece que as ações de combate a TB devem ser conduzidas nos três diferentes níveis de atenção à saúde (Primário, Secundário e Terciário), incluindo as prisões. Recentemente, pesquisas clínicas e operacionais indicaram que as abordagens são mais efetivas quando respondem às características socioculturais locais, organização dos serviços de saúde e tipos de atividades comunitárias (KRITSKI *et al.*, 2018).

No Laboratório de Microbiologia (LM) do Hospital Júlia Kubitschek (HJK) é realizada a baciloscopia e cultura em meio sólido. A identificação das espécies e o teste de sensibilidade (método das proporções em meio sólido Lowenstein Jensen ou sistema MGIT) são realizados no Laboratório de Micobactérias da Fundação Ezequiel Dias (FUNED), sendo que os resultados podem ser liberados em até três meses.

O teste de sensibilidade aos fármacos utilizados no tratamento da TB deve estar acessível para guiar a terapia do paciente no controle da TB MDR. No entanto, os testes convencionais são demorados e, desde que o resultado não esteja disponível, o paciente será tratado com fármacos de primeira linha padronizados. O diagnóstico rápido da TB resistente permitirá o início mais rápido da terapia com fármacos de segunda linha,

diminuindo os riscos de falência de tratamento, propagação de cepas resistentes e contínua transmissão da TB resistente (BRASIL, 2010; NAIDOO *et al.*, 2014).

Em 2014, durante a Assembléia Mundial de Saúde, ocorreu aprovação de nova estratégia global para enfrentamento da doença, com metas para acabar com a TB como problema de saúde pública até o ano de 2035 (OMS, 2017). A partir disso, o Ministério da Saúde iniciou a construção do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil (Plano Nacional), que traça estratégias e define indicadores para o monitoramento do progresso das ações empregadas. O Plano Nacional está baseado em três pilares, e cada um deles possui objetivos específicos para o alcance das principais metas. Um dos objetivos do Pilar 1 – Prevenção e cuidado integrado centrados no paciente – é diagnosticar, precocemente todas as formas de tuberculose, com oferta universal de cultura e teste de sensibilidade, incluindo o uso de testes rápidos. O Pilar 2 tem como objetivo desenvolver políticas arrojadas e sistema de apoio e o Pilar 3 a intensificação da pesquisa e inovação (BRASIL, 2017).

Desde 2008, a OMS endossou o uso de métodos moleculares para detecção da TB e TB resistente como alternativa para diagnóstico mais rápido da TB (BRASIL, 2010). Em alguns países, de alta e baixa prevalência de TB, foram avaliados os custos de métodos tradicionais e moleculares (SHAH *et al.*, 2013; DROBNIEWSKII *et al.*, 2015; PINTO *et al.*, 2015). No Brasil, tem sido utilizado métodos moleculares como o Xpert[®]MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, USA) na rotina de laboratórios como no LM-HJK e no LPM/FM/UFMG e em alguns locais o teste GenoType[®]MTBDR*plus* (Hain Lifescience, Nehren, Germany). Essas técnicas têm mostrado resultados importantes em relação à acurácia diagnóstica. O Xpert[®]MTB/RIF diagnostica a TB e a resistência a rifampicina (R) por meio de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) automatizada em tempo real (SCHIMID *et al.*, 2014; STEINGART *et al.*, 2015). A fita GenoType[®]MTBDR*plus* consiste em kit para identificação das espécies do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) e sua resistência a rifampicina, pela detecção das mutações mais comuns no gene *rpoB*, e resistência a isoniazida pela detecção das mutações mais comuns no gene *KatG* e *inhA*, a partir de materiais de cultivo ou em amostras clínicas, por meio de amplificação de DNA e hibridização reversa. Esta técnica apresentou boa acurácia para a detecção do *M. tuberculosis* e resistência a rifampicina (R) e isoniazida (H) em vários estudos de validação

(BWANGA *et al.*, 2009; HUYEN *et al.*, 2010), inclusive no Brasil (MASCHMANN *et al.*, 2013; FELICIANO *et al.*, 2015).

Aspectos importantes relacionados às bases moleculares da resistência aos fármacos anti-TB tem sido recentemente elucidados. A resistência à R é largamente associada às mutações dentro da região determinante de resistência à R correspondente a 81 pares de base no gene *rpoB*, que codifica a subunidade β da RNA polimerase (códon 507 a 533). As mutações S531L, H526D e H526Y conferem resistência de alto nível a todas as rifamicinas, com forte associação à resistência clínica. Por outro lado, a D516V afeta principalmente a rifampicina e, em menor grau, a rifabutina. A L533P tem apenas pequeno efeito sob a sensibilidade de todas as rifamicinas (DOMÍNGUEZ *et al.*, 2016). As mutações que conferem resistência à H estão localizadas em alguns genes (*KatG*, *inhA* e *KasA*). Com variações de 50 a 100%, dependendo da área geográfica, as cepas resistentes à H tem mutações no códon 315 do gene *KatG*, que codifica a catalase peroxidase e confere resistência de alto nível, ou na região promotora do gene *inhA*, que confere resistência de baixo nível (HUYEN *et al.*, 2010).

Existem vários estudos sobre a acurácia dos testes diagnósticos para a TB e TB resistente e poucos deles são focados em seus custos. Portanto o desenvolvimento de métodos eficientes de análises de custos constitui-se importante área de pesquisa (CUNNAMA *et al.*, 2016). Recentemente, no Brasil, um estudo objetivou subsidiar gestores a identificar as principais diretrizes de custos, bem como os possíveis ganhos de eficiência e efetividade na adoção do Xpert[®]MTB/RIF por meio do uso do custo por atividade (ABC) como metodologia (PINTO *et al.*, 2015). Outro estudo avaliou o custo médio e o ABC do diagnóstico laboratorial da TB por meio de técnicas convencionais e do kit molecular DetectTB[®]LabTest em hospital geral de alta complexidade do sistema público de saúde (ALMEIDA *et al.*, 2017). Assim, estudos utilizando técnicas moleculares devem ser realizados para avaliar o impacto dos custos e a relação custo-efetividade dessas novas tecnologias no sistema de saúde, aliando baixo custo, maior efetividade diagnóstica e controle da TB.

O conceito de análise de custo-efetividade (ACE) na saúde surgiu em países desenvolvidos, no final dos anos de 1970. A ACE é metodologia de síntese em que os custos são confrontados com os desfechos clínicos, com objetivo de avaliar o impacto

de distintas alternativas, que visem identificá-las com melhores efeitos do tratamento geralmente em troca de menor custo. Nesse tipo de análise, os custos são medidos em unidades monetárias e os desfechos em unidades clínicas e há, basicamente, duas maneiras de afirmar que uma intervenção é custo-efetiva: o processo comparativo das alternativas e o uso de valores-limite (threshold) (SECOLI, 2010).

1.2 JUSTIFICATIVA

Recentemente, no plano Global Stop TB 2011-2015, a OMS passou a recomendar a realização de pesquisas operacionais que, além de avaliar a acurácia de novos testes diagnóstico, deveriam também incluir avaliação econômica por meio de estudos de custo-efetividade em condições de rotina e impacto dos resultados das novas ferramentas para o paciente e para a sociedade (BRASIL, 2010).

No Brasil, com o aumento dos custos da atenção à saúde, houve a necessidade de avaliar os métodos de diagnóstico da TB atuais e a serem incorporados ao Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2010). Considerando que a maioria dos laboratórios está estruturada para realizar técnicas convencionais como baciloscopia e cultura para micobactérias, torna-se necessário mensurar os custos reais de novos métodos moleculares em comparação com tais técnicas tradicionais. À medida que a demanda no Sistema de Saúde aumenta e os recursos tornam-se mais escassos, é necessário reexaminar os benefícios e custos da incorporação de novas tecnologias que assegurem implementação efetiva (SECOLI, 2010).

O HJK, referência no Estado de Minas Gerais no tratamento da TB e TB resistente, carece de estudos sobre a importância de métodos moleculares rápidos para diagnóstico da TB e da TB resistente, além de avaliar se estes novos métodos serão custos-efetivos e aplicáveis no local. A avaliação econômica da aplicabilidade desses métodos também deve ser realizada sob a perspectiva do SUS.

2.0 OBJETIVOS:

2.1 Geral: Analisar o custo-efetividade do diagnóstico da TB e TB resistente no HJK por meio do teste GenoType[®]MTBDR*plus*.

2.2 Específicos:

Avaliar:

- a) A acurácia do novo teste para diagnóstico da TB e TB resistente;
- b) Os custos com o diagnóstico laboratorial da TB e TB resistente;
- c) O tempo de liberação do resultado do novo teste em relação ao teste usado na FUNED (Método de Proporção em LJ e MGIT automatizado);
- d) Identificar fatores de risco associados a TB e TB resistente;

1. METODOLOGIA DETALHADA

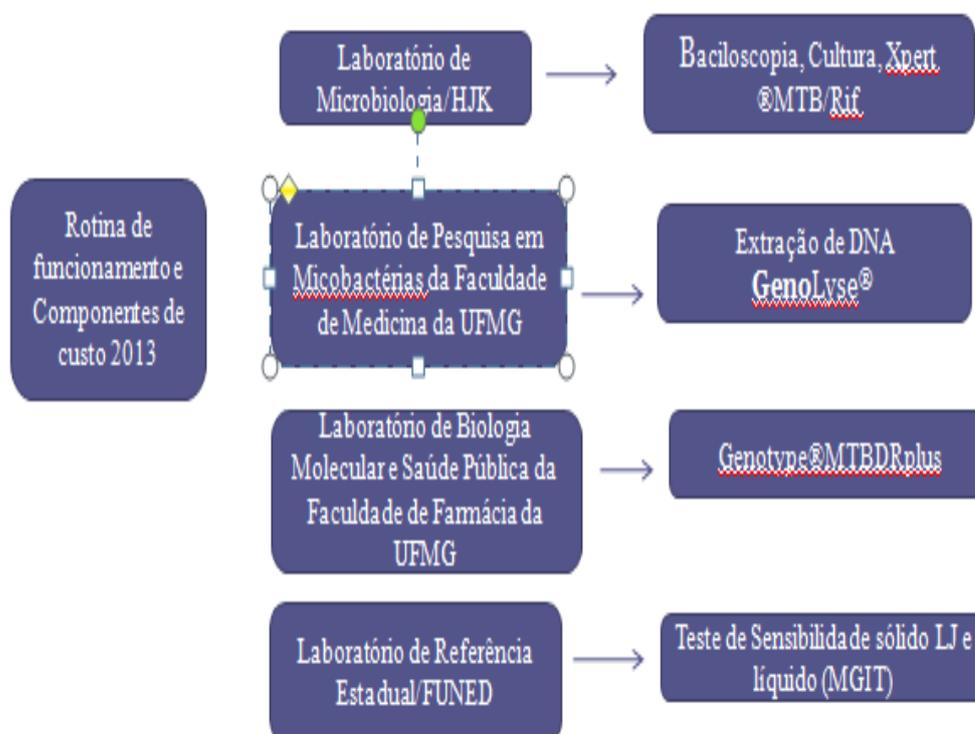
3.1 ESTUDO DO CUSTO DO DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA TUBERCULOSE

3.1.1 Delineamento

A avaliação dos custos associados aos testes diagnósticos para micobactérias foram analisados sob a perspectiva do Laboratório de Microbiologia (LM) do Hospital Júlia Kubitschek (HJK), hospital de referência terciária para o tratamento da TB e TB-MDR, do Laboratório de Pesquisa em Micobactérias da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (LPM/FM/UFMG), do Laboratório de Biologia Molecular e Saúde Pública (LBM-SP) da Faculdade de Farmácia (FF) da UFMG e do Laboratório de Referência Estadual (LRE): Fundação Ezequiel Dias (FUNED), em Belo Horizonte, Minas Gerais.

Foram coletados dados referentes aos componentes de custo dos métodos realizados nos laboratórios durante o ano de 2013.

3.1.2 Rotina de Funcionamento do LM-HJKe do LPM/FM/UFMG



No LM-HJK, a baciloscopia sem centrifugação é realizada pela técnica de Ziehl-Neelsen, a cultura em meio Lowenstein-Jensen após descontaminação pelo método do Lauril sulfato de sódio utilizando dois tubos (BRASIL, 2005) e o Xpert[®]MTB/RIF de acordo com as instruções do fabricante (Cepheid, Sunnyvale, USA).

No LRE-FUNED foram realizados os testes de sensibilidade (TS) aos fármacos anti-TB: em meio sólido pelo método das proporções – MP- (CANETTI *et al.*, 1969) ou em meio líquido pelo sistema automatizado BACTEC MGIT 960 (BD Diagnostic Systems, USA), de acordo com a disponibilidade de insumos.

O teste Genotype[®]MTBDR*plus* foi realizado no Laboratório de Pesquisa em Micobactérias (LPM) da Faculdade de Medicina (FM) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e no Laboratório de Biologia Molecular e Saúde Pública (LBM-SP) da Faculdade de Farmácia (FAFAR) da UFMG, de acordo com as instruções do fabricante (Hain Lifescience, Nehren, Germany).

3.1.3 Casuística

No LM/HJK são realizados mensalmente uma média de 300 baciloscopias, 150 culturas em meio sólido, 150 testes moleculares Xpert[®]MTB/RIF e 15 Genotype[®]MTBDR*plus*. No LRE-FUNED foram realizados, em média, 84 testes de sensibilidade pelo MGIT e 40 pelo método das proporções no ano do estudo (2013).

3.1.4 Coleta de dados gerais do LM-HJK, LRE-FUNED, LPM/FM/UFMG e LBM-SP/FAFAR/UFMG

Para a construção da cadeia de custos foram coletados os seguintes dados em relação à infraestrutura e recursos humanos:

Valor do contrato anual de manutenção dos laboratórios NB2 e NB3 e da conta mensal de luz, de água e telefone dos prédios.

Valor do contrato mensal da empresa de segurança e de limpeza.

O consumo de energia, água e telefone, assim como a demanda referente aos serviços de limpeza e segurança que foi de 0,20% sob o valor total desses itens. Essa porcentagem de 0,20% corresponde ao consumo médio do laboratório em relação ao consumo total do prédio referente a esses serviços. Estes valores são devidamente incorporados aos cálculos de custo em cada método.

3.1.5 Coleta de informações gerais e dos Componentes de Custo dos Métodos Laboratoriais

Para a construção da cadeia de custos dos métodos avaliados foram coletados dados específicos de cada método referentes aos: valores de compra dos equipamentos e materiais de consumo permanente, insumos e salário dos recursos humanos. Para todos esses itens foram consideradas todas as etapas de realização de cada técnica incluindo as fases pré (coleta, registro e armazenamento das amostras recebidas) e pós (liberação de resultados e armazenamento de dados).

Para a realização dos cálculos de custo dos reagentes o valor total foi dividido considerando o volume de cada reagente utilizado. Para os materiais unitários, pela quantidade utilizada para a realização de um teste. No caso dos equipamentos de proteção individual (EPI), em relação ao número de vezes utilizados na rotina.

Foram coletadas também para cada método as seguintes informações: número de exames realizados mensalmente, tempo médio para realização de um exame, número de técnicos, bioquímicos, e agentes administrativos envolvidos nas atividades, sua respectiva dedicação média por exame em relação à carga horária total de trabalho.

3.1.6 Itens avaliados por exame

Baciloscopia direta corada por Ziehl-Neelsen:

Equipamentos e materiais de consumo permanente: Microscópio binocular, cabine de segurança biológica, bico de Bunsen, bancada com água corrente, suporte para corar lâminas, estante para tubos para secar lâminas, funil de vidro para filtrar corantes, balcão, bandeja de metal, higienizador para mãos, cestas de lixo, telefone e computador. Recursos Humanos: Técnico de Laboratório, Agente Administrativo, Segurança e Limpeza e manutenção da Cabine de Segurança Biológica (CSB).

Insumos:

- a) reagentes em litros: Álcool a 70%, Kit Coloração de ZN e Óleo de imersão.
- b) materiais em unidade: rolo de papel absorvente, lâminas de vidro, caixa de papelão para descarte de material, saco plástico autoclavável, fita crepe, lápis, caneta esferográfica, fósforo e gaze.

c) equipamentos de proteção individual: máscara N95 e luvas.

Cultura em meio sólido de Lowenstein Jensen:

Equipamentos e materiais de consumo permanente: Estufa bacteriológica à 37°C, centrífuga refrigerada, cabine de segurança biológica, cronômetro, frascos de vidro de 200 ml para descarte de material, estante para tubos de ensaio, agitador (vortéx), estante para tubos de Falcon, balcão, pia, geladeira de armazenamento, freezer, higienizador para mãos, cestas de lixo, telefone e computador.

Recursos Humanos: Bioquímico, Técnico de Laboratório, Agente Administrativo, Segurança e Limpeza e manutenção da CSB.

Insumos:

a) reagentes em litros: Álcool à 70%, fenol à 5%, Solução A (Lauril sulfato de sódio), Solução Neutralizante B e meio sólido LJ.

b) materiais em unidade: rolo de papel absorvente, caixa de papelão para descarte de material, pipetas de Pasteur, tubo Falcon de 50 mL, saco plástico autoclavável, lápis, caneta esferográfica e gaze.

c) equipamentos de proteção individual: máscara N95, luvas.

Teste de sensibilidade pelo método das proporções

Equipamentos e materiais de consumo permanente: CSB, pipetador, telefone, pia, higienizador para as mãos, cesta de lixo, computador.

Recursos humanos: Bioquímico, Técnico de Laboratório, Segurança e Limpeza e manutenção da CSB.

Insumos:

a) Reagentes em litros: Reagentes do kit proporções

b) Materiais em unidade: pipeta descartável, tubo Falcon, palito de madeira, saco plástico para autoclave

c) Equipamentos de proteção individual: Avental descartável, máscara, touca descartável, pró-pé.

Teste de sensibilidade pelo MGIT

Equipamentos e materiais de consumo permanente: CSB, BACTEC MGIT 960, pipetador, telefone, pia, higienizador para as mãos, cesta de lixo, computador.

Recursos humanos: Bioquímico, Técnico de Laboratório, Segurança e Limpeza e manutenção da CSB.

Insumos:

- a) Reagentes em litros: Insumos para MGIT- Kit SIRE.
- b) Materiais em unidade: papel absorvente, tubo Falcon, palito de madeira, pipeta descartável, recipiente plástico para descarte, saco de autoclave.
- c) Equipamentos de proteção individual: Avental descartável, máscara, touca descartável e pró-pé.

Fita Genotype[®]MTBDR*plus*

Equipamentos e materiais de consumo permanente: Twincubator, Hybridization tray, computador, microcentrífuga, pipetador automático, CSB, termobloco, centrífuga refrigerada, geladeira, freezer, termociclador, agitador vórtex.

Recursos humanos: Bioquímico, Segurança e Limpeza e manutenção da CSB.

Insumos:

- a) Reagentes: Genotype[®]MTBDR*plus*
- b) Materiais em unidade: Tubos Eppendorf, alça calibrada, ponteira com filtro, microtubos, pipeta Pasteur, tubos Falcon.
- c) Equipamentos de proteção individual: Avental descartável, máscara, touca descartável, pró-pé.

Xpert[®]MTB/RIF

Equipamentos e materiais de consumo permanente: CSB, agitador vórtex, geladeira, bancada com água corrente, “no break”, telefone, pia, higienizador para as mãos, cesta de lixo, computador, equipamento GXIV-4 Xpert MTB/RIF, estante para tubos de centrífuga.

Recursos humanos: Bioquímico, Técnico de Laboratório, Agente Administrativo, Segurança e Limpeza e manutenção da CSB.

Insumos:

- a) Reagentes: Kit Xpert[®] MTB/RIF
- b) Materiais em unidade: Tubos Falcon, pipeta Pasteur
- c) Equipamentos de proteção individual: máscara e luva descartável.

3.1.7 Análise dos dados

Os custos do diagnóstico laboratorial da TB foram avaliados baseados em dois métodos: custo médio e custo por atividade (ABC). O custo médio é calculado por meio do custo total dividido pela quantidade produzida em determinado período (BRASIL, 2006) e nesse estudo foi considerada a quantidade de exames realizados por mês nos laboratórios. É um método mais simples, porém tem como desvantagem não considerar o fato de que o laboratório pode realizar outras atividades não relacionadas à TB e o custo apresentado pode ser maior que o real observado.

O ABC é calculado considerando uma atividade como o denominador para o cálculo do custo unitário da atividade, em vez da quantidade real consumida. Esse procedimento é utilizado com o objetivo de evitar flutuações no cálculo do custo unitário da atividade em função da variação da quantidade real processada. O princípio básico deste sistema é quantificar todos os itens utilizados no processo envolvido, considerando o tempo dedicado ao processo (KHOURY e ANCELEVICZ, 2000).

As fórmulas utilizadas para construção da cadeia de cálculo dos custos estão exemplificadas na Figura 1.

Figura 1 – Fórmula do Custo Médio e ABC

<p>Custo médio</p> $\sum_{i=1}^{i=n} \frac{(p_i q_i d_i)}{A}$	<p>Custo por atividade</p> $\sum_{i=1}^{i=n} P_i q_i c t$
---	---

- P_i = valor dos recursos utilizados
- q_i = quantidade dos recursos utilizados
- d_i = dedicação média do recursos utilizado
- A = número total de atividades
- c = fator de conversão em tempo
- t = duração da atividade

A análise dos dados obtidos foi realizada pela Prof^a Maria Cláudia Vater da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), por meio da cadeia de custos desenvolvida por ela para realização dos cálculos do custo médio de custo por atividade. Todos os custos foram expressos em US\$, usando a taxa de conversão de US\$ 1=3,20 R\$ (Reais), em Janeiro de 2018, de acordo com Banco Central do Brasil (www.bcb.gov.br).

3.2 ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DO TESTE Genotype[®]MTBDR_{plus}

3.2.1- Delineamento e local do estudo

Trata-se de estudo prospectivo utilizando amostras de conveniência em rotina no HJK. Foram utilizadas as amostras respiratórias (escarro, Lavado bronco-alveolar, entre outras) de pacientes atendidos durante o período de outubro de 2012 a Novembro de 2014. Os exames de rotina foram realizados (baciloscopias, culturas, teste de identificação e de sensibilidade) no LM-HJK, LPM/FM/UFMG e pelo LRE-FUNED e foram utilizados para comparação com o método molecular (Fita Genotype[®]MTBDR_{plus}).

Critérios de inclusão:

Pacientes com suspeita TB (amostras respiratórias).

Para a realização da metodologia do Genotype[®]MTBDR_{plus} foram utilizadas as amostras de culturas positivas do *M. tuberculosis*.

Pacientes com idade de 18 anos ou mais que aceitem a participarem do estudo e assinarem o termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Critérios de exclusão:

Pacientes com diagnóstico de micobactéria não tuberculosa (MNT).

Pacientes que já chegavam com o diagnóstico de TB-MDR.

3.2.2 Etapas do estudo:

- Fase I (Estudo piloto): Detalhamento da coleta de dados para utilização da baciloscopia e cultura para micobactérias. No HJK foram incluídos nessa etapa do estudo 147 pacientes com suspeita de TB no período de Outubro de 2012 a Maio de 2013 (amostras respiratórias que chegaram ao laboratório de micobactérias do HJK). Esses pacientes foram entrevistados utilizando-se o questionário clínico padronizado.

- Fase II (Intervenção): Introdução do novo teste (Fita Genotype[®]MTBDR_{plus}) na rotina do setor de Micobactérias do Laboratório do HJK. Para esta fase foram selecionados

novos pacientes para aplicação dos questionários de custo e clínico: 103 no HJK durante o período de Novembro de 2013 a Outubro de 2014.

Fase III: Seguimento clínico e laboratorial. Foi realizado o seguimento com 2 e 6 meses para os pacientes que iniciaram tratamento para TB. Para os pacientes MDR foram realizados seguimentos com 9, 12 e 18 meses.

No LM-HJK, a cultura foi realizada em meio Lowenstein-Jensen após descontaminação pelo método do Lauril sulfato de sódio (BRASIL, 2005). Após a cultura, o TS foi realizado em meio sólido pelo método das proporções ou em meio líquido pelo sistema automatizado BACTEC MGIT 960 (BD Diagnostic Systems, USA) no LRE-FUNED. A partir do tubo de cultura sólida, foi realizada a extração do DNA, amplificação por PCR, hibridização em fita e interpretação dos padrões obtidos de acordo com as instruções do fabricante.

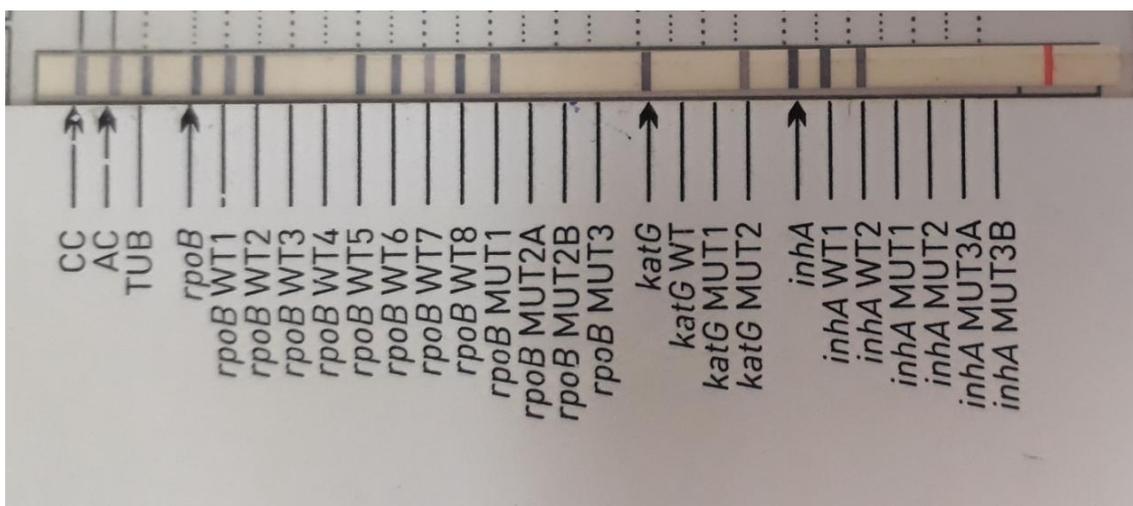


Figura 3: Cepa de *Mycobacterium tuberculosis* com mutação na região 516 do gene *rpoB* e na região 315 do gene *KatG* por meio do kit Genotype[®]MTBDRplus.

A versão atualizada da fita Genotype[®]MTBDRplus (versão 2.0) contém 27 sondas de hibridização. Duas sondas, controle do conjugado e da amplificação, garantem o funcionamento do teste. Quatro sondas controle confirmam a presença do *M. tuberculosis* e identificam as sequências das cepas selvagens (WT) para os genes *rpoB*, *KatG* e *inhA*. Oito sondas para as cepas selvagens cobrem a região entre os códons 505 e 533. Quatro sondas mutantes para o *rpoB* identificam as mutações específicas D516V, H526Y, H526D e S531L. Uma sonda WT é específica para o códon *KatG315* e duas

sondas mutantes identificam mutações S315T nesse códon. Duas sondas WT para o gene *inhA* cobrem a região da posição -15 a -8, e quatro sondas mutantes identificam alterações específicas nessa região (C-15T, A-16G, T-8C e T-8A). A ausência de uma ou mais sondas selvagens para uma região do gene associado à resistência ou a ausência de uma ou mais sondas selvagens e a presença de uma ou mais sondas para mutações para uma região específica é considerada uma indicação de resistência (Manual de instrução da fita Genotype[®]MTBDRplus versão 2.0, Hain, 2012).

3.3.3- Análise de custo-efetividade

O tempo para o resultado (TTR) da fita Genotype[®]MTBDRplus e do PM-LJ e MGIT-DST foi a variável de efetividade utilizada para essa análise. O TTR foi definido como “o número de dias desde o início do teste até a liberação dos resultados finais” e foi calculado usando o software SPSS versão 22.0.

Os tempos utilizados para as análises foram: Data de coleta, data de liberação do TS e data de liberação do Genotype[®]MTBDRplus.

3.2.4 Cálculo de acurácia da fita:

Como a fita Genotype[®]MTBDRplus continuou a ser realizada em rotina nas amostras que davam entrada no laboratório do HJK, mesmo após o término da fase II (Intervenção), a acurácia foi baseada em amostras de conveniência incluindo 273 isolados de *Mycobacterium tuberculosis*. Quanto ao padrão fenotípico dessas amostras, 36 eram MDR, 12 resistentes a H e 225 cepas sensíveis a R e H.

A fim de avaliar a acurácia, a sensibilidade, a especificidade e o grau de concordância *kappa* foram calculados utilizando o *software Epi Tools epidemiological calculators*. A análise foi baseada na proporção de mutações para a R e H identificadas pelo Genotype[®]MTBDRplus e isolados clínicos sensíveis em comparação com o teste fenotípico, pelo método das Proporções ou MGIT, que foram utilizados como método padrão.

3.3 ESTUDO DOS FATORES ASSOCIADOS À TUBERCULOSE E A TUBERCULOSE RESISTENTE EM PACIENTES ATENDIDOS EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA TERCIÁRIA EM MINAS GERAIS, BRASIL.

3.3.1 Delineamento, população e local do estudo

Trata-se de um estudo transversal baseado em dados obtidos de pacientes atendidos no HJK, um hospital geral público de referência terciária para o tratamento da TB e TB resistente e que conduz atividades educacionais e médicas no Estado de Minas Gerais, Brasil, no período de Outubro de 2012 a Outubro de 2014. O Laboratório do HJK recebe em torno de 200 amostras de pacientes suspeitos de TB por mês e, em média, 12 com diagnóstico de TB.

O tamanho da amostra foi determinado considerando 10% de margem de erro, 95% de intervalo de confiança, e uma frequência de 50% para TB para determinar a população de pacientes que realizaram exames micobacteriológicos nos dois anos de estudo. A amostra calculada mínima foi de 184 pacientes.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: pacientes com idade de 18 anos ou mais, com suspeita de TB e que aceitaram participar do estudo e assinaram o termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Os participantes foram entrevistados utilizando questionário padronizado e os dados faltantes complementados com consulta aos prontuários. O questionário continha dados sociodemográficos, comportamentais e clínicos. Os desfechos (cura, óbito, abandono e manutenção do tratamento ao final do estudo) também foram avaliados.

Foi realizado seguimento clínico e laboratorial com 2 e 6 meses para os pacientes que iniciaram tratamento para TB. Para os pacientes TB-MDR foram realizados seguimentos com 9, 12 e 18 meses.

3.3.2 Variáveis

Variável dependente

O desfecho considerado para verificar associação entre TB e variáveis explicativas foi o tratamento prescrito para TB. Para avaliar a associação entre a TB resistente e as mesmas variáveis explicativas considerou-se a mudança de tratamento para TB-MDR.

Os casos de TB foram diagnosticados de acordo com o Programa Nacional de Controle da tuberculose (PNCT), Brasil, por meio de exames clínicos, epidemiológicos,

micobacteriológicos, radiológicos, histopatológicos e exames complementares (BRASIL, 2010).

Variáveis explicativas (Fator de exposição)

Características sociodemográficas:

- Idade: A variável foi dividida em duas categorias: 18 a 40 anos e ≥ 41 anos.
- Sexo: Masculino e feminino
- Cor: A variável foi dividida em duas categorias: Preta/Parda e Branca.
- Renda: Foi calculada a renda média e o terceiro quartil foi utilizado para categorizar a renda em maior ou igual a R\$ 1.875,00 e menor que R\$ 1.875,00.
- Escolaridade: A variável foi dividida em duas categorias: Ensino fundamental incompleto e ensino fundamental completo.

Características comportamentais:

- Para avaliar o alcoolismo, foi aplicado um questionário CAGE validado, composto de quatro questões. O questionário foi definido como positivo se o paciente respondeu “sim” a duas ou mais questões (HERMOSILLA *et al.*, 2015).
- Tabagismo: A variável foi dividida em duas categorias: Fuma/Já fumou- Nunca fumou.
- Estado civil: A variável foi dividida em duas categorias: Solteiro/separado/viúvo – Casado/união estável

Características clínicas:

- Tratamento anterior para TB: Sim – Não
- As comorbidades consideradas foram: Alcoolismo, *diabetes mellitus*, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), silicose pulmonar, doenças hepáticas, neoplasias malignas, doença pulmonar difusa doença renal crônica, HIV/AIDS, uso de drogas ilícitas e uso de corticóides, desnutrição, anemia, depressão, asma e hipertensão arterial.
- Dispnéia, expectoração, febre, tosse e hemoptise: Sim – Não.

Radiológicas

- Cavitação pulmonar em exame de imagem: Sim – Não
- Padrão do exame de raios X de tórax (Sugestivo de TB - Infiltrado em lobos(s) superior (es) e/ou segmento apical de lobo inferior; Compatível com TB-

Alargamento mediastinal ou linfonodo hilar, padrão miliar ou derrame pleural e Atípico para TB – qualquer outro padrão).

3.3.3 Obtenção e coleta de dados

Instrumentos de coleta de dados primários:

Os dados necessários ao desenvolvimento desse estudo foram obtidos, especificamente a partir da utilização dos seguintes instrumentos:

- Questionário clínico padronizado
- Consulta aos prontuários médicos no HJK
- Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)

3.3.4 Análise estatística

O banco de dados foi criado no programa Excel, versão 2003. No primeiro banco de dados foram incluídos pacientes com e sem TB. A análise descritiva com distribuição de frequência foi realizada com as variáveis de natureza categórica. Para as variáveis contínuas foram avaliadas as medidas de tendência central e de dispersão (média e desvio padrão). No segundo banco de dados foram selecionados apenas os pacientes que tiveram diagnóstico de TB (sensíveis e resistentes). Esse segundo banco foi criado para testar a associação entre as variáveis explicativas e a TB-MDR.

A magnitude da associação foi estimada por meio do *odds ratio* (OR). Para todas as análises realizadas o nível de significância considerado foi de $p < 0,05$ no teste do qui-quadrado não corrigido e no Exato de Fisher, quando indicado, e intervalo de confiança (IC) 95%.

As variáveis com valores de p igual ou menor que 0,20 no teste do qui-quadrado não corrigido, na análise univariada, foram selecionadas manualmente para iniciar o modelo multivariado com procedimento passo a passo com seleção para trás. A análise multivariada foi utilizada para avaliar a associação entre os fatores de exposição e a variável dependente. As análises foram realizadas no programa EpiInfoTM7 por meio de regressão logística.

3.4 ASPECTOS ÉTICOS

Este trabalho foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE 02232412.7.1001.5149) e da Fundação Hospitalar de Minas Gerais, parecer técnico 018B/2012.

4.0 ARTIGOS

4.1 NOTA EXPLICATIVA

Seguindo as orientações do Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical os resultados e discussões serão apresentados em formato de artigo. Como pré-requisito para a defesa da tese de doutorado esta deve conter pelo menos um artigo submetido em revista indexada *pelo Journal Citation Reports (JCR)* e classificada no Web Qualis Periódicos da área Medicina II como A1 ou A2.

Desta forma, o artigo1 foi submetido à revista “Future Microbiology”, classificada como Qualis A2/ Medicina II, com o título: Genotype[®]MTBDR*plus* and Xpert[®]MTB/RIF in the diagnosis of tuberculosis and resistant tuberculosis: cost analysis in a tertiary referral hospital in Brazil.

O segundo artigo será submetido à revista “Bulletin of the World Health Organization”, classificada como Qualis A2/ Medicina II, com o título: Fatores associados à tuberculose e a tuberculose resistente em pacientes atendidos em um hospital de referência terciária em Minas Gerais, Brasil.

4.2 ARTIGO 1

Full research article

Cost analysis of Genotype[®]MTBDR*plus* and Xpert[®]MTB/RIF in the diagnosis of tuberculosis and resistant tuberculosis in a tertiary referral hospital in Brazil

Valéria Martins Soares^a, Isabela Neves de Almeida^b, Maria Cláudia Vater^c, Suely Alves^c, Lida Jouca de Assis Figueiredo^b, Wânia da Silva Carvalho^d, Afrânio Lineu Kritski^c, Luciene Scherer^e, Silvana Spindola de Miranda^{b*}

a - Hospital Júlia Kubitschek, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, Minas Gerais, Brasil

b - Laboratório de Pesquisa em Micobactérias, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, Brasil

c - Centro de Pesquisa em Tuberculose, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil.

d - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, Brasil

e - Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande do Sul, Brasil.

*Corresponding author: Silvana Spíndola de Miranda, Professora Titular Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Avenida Professor Alfredo Balena, 190 – Santa Efigênia. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. Zip code: 30130-100. Phone number: 55 31 3409 9905.

Full research article

Cost analysis of Genotype[®]MTBDR*plus* and Xpert[®]MTB/RIF in the diagnosis of tuberculosis and resistant tuberculosis in a tertiary referral hospital in Brazil

Structure Abstract

Aim: Assess the mean cost and activity based cost (ABC) of the laboratory diagnosis for tuberculosis in a tertiary referral hospital and cost-effectiveness of Genotype[®]MTBDR*plus*. **Materials & Methods:** The cost analysis was based on two methods: mean cost and ABC. **Results:** The mean cost and ABC were, respectively, U\$4.00/U\$3.24 for bacilloscopy, U\$6.73/U\$5.29 for a Lowenstein-Jensen (LJ) culture, U\$105.42/U\$76.56 for a drug sensitivity test (DST) - proportions method (PM) in LJ, U\$148.45/U\$136.80 for a DST - BACTEC[™]MGIT[™]960 system (MGIT), U\$11.53/U\$9.89 for Xpert[®]MTB/RIF and U\$84.21/U\$48.38 for Genotype[®]MTBDR*plus*. **Conclusions:** The Genotype[®]MTBDR*plus* was cost-effective. The mean cost, ABC and cost-effectiveness proved to be good parameters for decision-making in the diagnosis of TB and MDR-TB.

Keywords: Tuberculosis, Mycobacteria, Diagnosis, Mean cost, Activity Based Cost (ABC)

Introduction

Tuberculosis (TB) continues to be one of the primary public health issues in the world [1]. Brazil is one of a group of 30 countries listed by the World Health Organization (WHO) as a high-priority health concern, which is accountable for about 90% of all estimated TB cases around the world [1].

In 2016, 1.044 drug-resistant TB cases were diagnosed by means of Xpert[®]MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, USA), by the proportions method in Lowenstein Jensen (PM-LJ) or BACTEC[™]MGIT[™]960system (BD, Sparks, MD, USA) [2]. Following the implementation of Xpert[®]MTB/RIF, the diagnosis of resistance was improved in the country and 63% of MDR-TB cases estimated for 2015 were diagnosed, higher than the previous year, which had 40% [2].

Since 2008, the WHO has endorsed the use of molecular methods to detect TB and MDR-TB as an alternative for a swifter diagnosis of TB [3]. The costs of conventional and molecular methods have been studied in other countries with both high and low prevalence of TB [4,5]. In Brazil, molecular methods, such as Xpert[®]MTB/RIF, have been used in the daily routines of local laboratories, while the Genotype[®]MTBDR*plus* test (Hain Lifescience, Nehren, Germany) has been used in reference laboratories. These techniques have shown important results concerning diagnostic accuracy. The Xpert[®]MTB/RIF is able to detect both TB and rifampicin (R) resistance through a polymerase chain reaction (PCR) [6,7]. The Genotype[®]MTBDR*plus* test detects the product enlarged by PCR through reverse hybridization. This technique presented a satisfactory accuracy for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), as well as the detection of resistance to rifampicin (R) and isoniazid (H) in many validation studies [8,9] both in Brazil and worldwide [10,11].

There are large numbers of studies on the accuracy of TB diagnostic tests while few studies are focused on cost, so developing efficient cost methods is an important methodological field of enquiry [12] as, for instance, the activity based costing (ABC).

This method is appropriate for complex organizations, such hospitals, because improves managerial decisions; facilitates the determination of relevant costs; allows for the identification of actions geared toward the reduction of overhead costs; provides a

greater precision in product costs; determines the costs of services/products; offers support in the negotiation of contracts; provides support in the increase in revenue, helping customers to understand the cost reductions as consequence of the use of their products and services; gives support for benchmarking; and determines the remainder of shared services [13].

Recently, in Brazil, a study aimed at conducting subsidies for managers to identify the main cost guidelines, as well as the possible gains in efficiency and effectiveness when adopting Xpert[®]MTB/RIF through the use of activity based cost (ABC) as a cost methodology [14]. Another study assessed the mean cost and ABC of the laboratory diagnosis of TB by means of conventional techniques and the DetectTB[®]LabTest molecular kit in a high-complexity general hospital from public health system [15].

Studies using molecular techniques can be performed to evaluate the impact of costs and the cost-effectiveness of new technologies on the health care system. In this light, the present study aimed to assess the mean cost and ABC of the laboratory diagnosis of TB and resistant TB by means of Xpert[®]MTB/RIF and Genotype[®]MTBDR*plus* and the conventional techniques in a tertiary referral hospital. In addition, it was assessed whether the Genotype[®]MTBDR*plus* test is cost-effective from the Brazilian Health System perspective.

Materials & Methods

Design and Study Site

This study was performed by collecting primary data from the Microbiology Laboratory of the Júlia Kubitschek Hospital (JKH), from January to December 2013. At JKH, TB laboratory diagnoses are conducted on patients who receive medical care at the hospital, which is a public and tertiary referral hospital for the treatment of TB and MDR-TB, and conducts educational and medical care activities in the state of Minas Gerais, Brazil.

Laboratory Routine of TB Diagnosis and MDR-TB

At JKH, bacilloscopy without centrifugation was performed by applying the Ziehl-Neelsen technique, the culture in Lowenstein-Jensen (LJ) medium after decontamination by the Sodium Lauryl Sulfate method [16], and the Xpert[®]MTB/RIF

technique according to manufacturer instructions (Cepheid, Sunnyvale, USA). The Drug Sensitivity Test (DST) on the anti-tuberculosis drugs (streptomycin, isoniazid, rifampicin and ethambutol) in a solid medium-LJ applying the proportions method (PM-LJ) [17] or in a liquid medium using the MGIT (MGIT-DST) system was performed at the State Reference Laboratory: Ezequiel Dias Foundation (SRL/EDF).

The Genotype[®]MTBDR*plus* test was performed at the Research Laboratory in Mycobacteria of the School of Medicine of the Federal University of Minas Gerais (RLM/SM/FUMG), and at the Molecular Biology and Public Health Laboratory of the School of Pharmacy of Federal University of Minas Gerais (MBPH/SP/FUMG) according to manufacturer instructions (Hain Lifescience, Nehren, Germany).

Monthly, the JKH conducts an average of 300 bacilloscopies, 150 cultures, 15 Genotype[®]MTBDR*plus* tests, 15 DST (MGIT or PM) tests, and 150 Xpert[®]MTB/RIF tests on samples such as sputum, bronchoalveolar lavage, and traqueal aspirates, as well as of extra-pulmonary samples, such as cerebrospinal fluid, urine, biopsies, among others.

Cost Analysis

The cost analysis of the TB laboratory diagnosis was based on two methods: mean cost and ABC. Mean cost is calculated by dividing the total costs by the quantity produced over a determined period of time [13], which, in this study, considered the quantity of exams conducted per month.

The ABC is calculated considering an activity as the denominator for the calculation of the unit cost per activity, rather than the real consumed quantity. The aim of this procedure is to avoid fluctuations in the calculation of the activity's unit cost based on the variation of the real processed quantity. The basic principle of this system is to quantify all the items used in the process, considering the necessary time to complete the process [18].

To calculate both costs (mean/ABC), this study measured all direct and indirect costs involved in the process, including: infrastructure, equipment, inputs, individual protection equipment (IPE), human resources, as well as the maintenance of the biosafety laboratory-2 (BSL-2) and two BSL-3 laboratories, including the SRL/EDF

Laboratory, according to the daily routines of the laboratories involved in this study. The calculation of the mean cost and ABC was also conducted for the MGIT-DST and PM-LJ, considering only the JKH samples. These data were collected by consulting the purchasing, human resources, and maintenance sectors after having received prior institutional authorization.

Test accuracy

The study is based on a convenience sample including 273 *Mycobacterium tuberculosis* isolates. Their phenotypic profiles were 36 MDR, 12 isoniazid-resistant and 225 drug-susceptible. Statistical analysis was performed for definition of sensitivity, specificity, and kappa statistics using the software EpiTools epidemiological calculators. This was based on the proportion of R and H mutations identified by Genotype[®]MTBDR*plus* and susceptible clinical isolates, compared to the culture-based DST, which was used as the standard method.

Cost-effectiveness

The time to result (TTR) of Genotype[®]MTBDR*plus* and of PM-LJ and MGIT-DST was the primary effectiveness outcome. TTR was defined as “the number of days from initiation of testing to recording of final results” and it was calculated using the software SPSS version 22.0.

All of the costs were expressed in US\$, using the conversion rate of U\$1.00 = R\$ 3.20, as established by the Central Bank of Brazil in 2017 (www.bcb.gov.br) [19].

Results

The mean cost and ABC of the assessed tests are shown in Table 1. Among all of the analyzed diagnostic procedures, the mean costs were higher than the ABC. Among the phenotypic methods used for the DST, the ABC of the PM-LJ was U\$76.56 as compared to the MGIT-DST at U\$136.80 (Table 1).

The State Reference Laboratory, Ezequiel Dias Foundation (SRL/EDF), performs 84 MGIT-DST per month and 40 PM-LJ per month. When calculating the mean cost of these methods considering only samples from JKH this cost increased from U\$148.45 to U\$244.32 and from U\$105.42 to U\$169.36, respectively, and the ABC did not change in this scenario.

Table 2 lists the components of the ABC for each test performed to diagnose TB and MDR-TB. Upon performing the bacilloscopy, the costs allocated to human resources were what most influenced the increase in the final cost. By contrast, upon performing the phenotypic DST and molecular tests, the inputs were what most interfered in the cost.

The diagnostic algorithms of the JHK laboratory diagnosis for the negative and positive samples are described in Table 3. For the positive samples identified through culture, the costs was higher than for the negative samples, and a substantial increase in the costs can be observed due to the introduction of phenotypic and molecular DST methods.

Among the 273 clinical isolates, the Genotype[®]MTBDR*plus* identified 27 isolates as being MDR, 9 were isoniazid-resistant and 8 rifampicin-resistant. Using DST as the reference standard, the sensitivity, specificity and kappa of Genotype[®]MTBDR*plus* for detection of rifampicin resistance was 91,7%, 99,2% and 0,92 respectively. The sensitivity, specificity and kappa of Genotype[®]MTBDR*plus* for detection of isoniazid resistance was 73,3%, 98,7% and 0,78 respectively.

It is noteworthy that in the hospital routine Genotype[®]MTBDR*plus* is performed only when the cultures are positive, and the TTR was 46 days compared to 107 days for phenotypic DST.

Discussion

The results of the mean cost, ABC and cost-effectiveness proved to be of utmost importance to the structuring of a laboratory that performs both TB and MDR-TB diagnoses to guide policy-makers and laboratory managers. Especially in relation to the Genotype[®]MTBDR*plus* test, which has been shown to be cost-effective when compared to the phenotypic tests. The importance of the incorporation of this fast, accurate and well accepted method by the clinical staff of the hospital is emphasized.

It should also be noted that the ABC better reflects the reality of the cost analysis in providing the real value of the tests, as well as the importance of conducting cost studies based on data that has been duly computed and not merely estimated based on other studies or the prices set by Brazilian Health System [15].

In the present study, the ABC of the bacilloscopy (U\$3.24) and the mean cost (U\$4.00) differ from that described in South Africa [4], England [5], and India [20]. In South Africa, the ABC of the bacilloscopy was U\$2.25, as compared to U\$2.38 in England [4,5] and U\$0.83 in India [20]. Among the series described in Brazil, the ABC was U\$4.42 [21] and U\$4.15 in another study [15]. These differences should be due to the different methods used to calculate the cost or characteristics of the organization or operation of the laboratories where the study was carried out.

The present study's results demonstrate that the main component of the cost of a bacilloscopy were human resources, which is similar to that reported by the Brazilian Health Ministry [21], given that both studies use methods that do not apply automated technologies.

The ABC of the LJ culture (U\$5.29) was less to that reported by the Brazilian Health Ministry (U\$9.59) [21], in India [20], to that reported in studies conducted by Almeida et al. 2017 (U\$16.50) and in Africa, where one can observe a variation from U\$12.16 to U\$28.00 [4,22,23]. The differences may be due to the use of different inputs, such as decontaminating agents and procedures, such as the amount of tubes used. In addition, the surveys are performed in different structures, which limit the comparison.

Upon assessment of the cost of the molecular tests, the ABC of the Xpert[®] MTB/RIF was U\$9.89, while the mean cost was U\$11.53. These results were similar to those of another Brazilian study, where the ABC cost was U\$11.11 [14], and those reported by Rupert et al. in India [20].

The high mean cost of the Genotype[®] MTBDR*plus* test can be explained by the few tests performed (15 monthly tests). When the number of executed tests is increased, this cost tends to diminish, which can justify the concentration in reference laboratories where a larger quantity of samples are analyzed. This flow has yet to be implemented in the daily routines of reference laboratories in Brazil, though it has been recommended by the WHO for the rapid detection of TB and MDR-TB [1].

International studies have not evaluated the ABC of the Genotype[®]MTBDR*plus* test from a laboratory's perspective; however, a study conducted in India by applying the bottom-up method, similar to that used in this study, found a cost of U\$18.18 [20], while the cost observed in the present study was U\$48.38. This can be explained by the fact that this is a technology commercialized only by Biomerieux[®] and in Brazil by Biometrix[®], and different prices are commonly negotiated. It should be emphasized, as demonstrated in our study, that the inputs were the largest component of the total cost.

As regards the DST, the MGIT presented both a high mean cost (U\$148.45) and a high ABC (U\$136.80), given that the inputs proved to be the largest cost components (90%). The mean cost and the ABC for the PM were lower but still high when compared to the molecular methods. Thus, in countries with few subsidies, one must assess the costs with other technologies endorsed by the WHO, such as the colorimetric redox indicator (CRI) method, microscopically observed drug susceptibility (MODS), and nitrate reductase assay [24].

Upon analyzing the identified costs, in comparison with those covered by the Brazilian Unified Health System, it could be observed that the value paid for bacilloscopy (U\$ 1.31) [21] was 2.5 times less, while the value paid for the culture (U\$ 1.76) was 3 times less. This difference shows the relevance of calculating the ABC, as the horizontal view of this parameter allows for an analysis that is not restricted to profit, but rather to the real value of the cost chain. This view is based on planning, execution, and aid in strategic decision-making, as well as on the changes in the processes, the elimination of waste, and the drafting of estimates based on the fact that executed activities increase the efficiency of public services [25].

As the Brazilian Ministry of Health made the Xpert[®]MTB/RIF test available in the daily routines of some laboratories in Brazil, without incorporating it into the Brazilian Unified Health System's pay, what became relevant was the cost analysis of its use in distinct healthcare scenarios (primary, secondary, and tertiary) in different regions of the country. As regards the ABC components of the Xpert[®]MTB/RIF, the inputs presented a greater value (87.2%). Thus, the managers of the Brazilian Healthcare System must assess what will be the economic impact of this new technology if this subsidy is eliminated [26], considering that the test can be maintained in a laboratory's

daily routine. In this scenario, the costs of the Xpert[®]MTB/RIF can increase to U\$ 64.15 per sample, which is substantially more expensive than conventional methods.

As the Genotype[®]MTBDR*plus* and Xpert[®]MTB/RIF tests have not been made available or incorporated within the Brazilian Unified Health System's pay, it therefore becomes important to calculate the cost chain based on national data. The real costs involved in their execution can aid managers in their studies on economic impacts.

Given this context in the Brazilian Unified Health System, when deciding upon which algorithm should be adopted, the managers of the healthcare system must bear in mind the specificities of the local healthcare system's administration and the economic situation of each region throughout the country.

We observed in our study that the test is more sensitive for detecting rifampicin resistance than isoniazid resistance (91,7% versus 73,3%, using conventional DST) and the same was observed in other studies [10]. This could be explained by the fact that, for rifampicin resistance, the mutations occur in a well-defined region in the *rpoβ* gene, while for isoniazid resistance 10% to 25% of the strains are thought to have mutations outside *KatG* and *inhA loci* [10,11].

Regarding the cost-effectiveness study, the Genotype[®]MTBDR*plus* had a lower cost and a shorter TTR than MGIT-DST and PM-LJ, thus dominating the comparison.

The present study does contain some limitations. The costs associated with salaries and the average time during one's work shift dedicated to TB diagnoses can vary geographically, as can the prices of some inputs. Therefore, further studies are necessary in other regions of Brazil. Although the cost analysis does not directly include the effectiveness of the conducted techniques, its greatest advantage consists of the facility to understand the results, which are expressed in mean cost and ABC.

Conclusions

The Genotype[®]MTBDR*plus* had a lower cost and a shorter time to result than MGIT-DST and PM-LJ, thus it was cost-effective. The mean cost, ABC and cost-effectiveness proved to be good parameters for decision-making in the diagnosis of TB and MDR-TB.

Future perspective

The results of this study using mean cost, ABC and cost-effectiveness will be useful to guide policy-makers and laboratory managers in the decision making. Developing efficient cost methods is an important methodological field of enquiry.

Summary points

The results of the mean cost, ABC and cost-effectiveness proved to be of utmost importance to the structuring of a laboratory that performs both TB and MDR-TB diagnoses to guide policy-makers and laboratory managers.

It should also be noted that the ABC better reflects the reality of the cost analysis in providing the real value of the tests.

Regarding the cost-effectiveness study, the Genotype[®]MTBDR*plus* had a lower cost and a shorter TTR than MGIT-DST and PM-LJ, thus dominating the comparison.

Acknowledgments

We are grateful to the UFMG Post-Graduate Program in Infectology and Tropical Medicine, to the Pro Rectory Research/UFMG, to the Brazilian Tuberculosis Network (REDE TB), and to the staff at the Júlia Kubitschek Hospital of the Minas Gerais State Hospital Foundation.

Financial & Competing interests disclosure

The authors declare no conflicts of interest. This research was funded by the Minas Gerais Research Support Foundation (FAPEMIG) process numbers: APQ-03266-13 and APQ-00094-12 and the National Research Council (CNPq) (Process numbers: 446796/2014 and 310174/2014-7).

Ethics approval and consent to participate

The present work was approved by the Research Ethics Committee from the Minas Gerais Hospital Foundation, under technical report number 018B/20, and by the UFMG Ethics Committee, under protocol number CAAE 02232412.7.1001.5149.

References

Papers of special note have been highlighted as: • of interest •• of considerable interest

1. World Health Organization: Global Tuberculosis Report 2017. Geneva: The Organization (2017).
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Indicadores prioritários para o monitoramento do Plano Nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública no Brasil. Brasília (2017) www.portalarquivos.saude.gov.br
3. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde: Xpert MTB/RIF no diagnóstico da tuberculose pulmonar (2011). www.bvsmms.saude.gov.br/bvs/periodicos/brats_16.pdf.
- **Presents guidelines for developing institutional programs to enhance the tuberculosis diagnostic**
4. Shah M, Chihota V, Coetzee G, Churchyard G, Dorman S. Comparison of laboratory costs of rapid molecular tests and conventional diagnostics for detection of tuberculosis and drug-resistant tuberculosis in South Africa. *BMC Infect Dis.* 13, 352-58 (2013).
5. Drobniowski F, Cooke M, Jordan J, Casali N, Mugwagwa T, Broda A. Systematic review, meta-analysis and economic modelling of molecular diagnostics tests for antibiotic resistance in tuberculosis. *Health Technol Assess.* 19(34), 1-188 (2015).
6. Schmid KB, Scherer L, Barcellos RB, Kuhleis D, Prestes IV, Steffen RE, et al. Smear plus Detect-TB for a sensitive diagnosis of pulmonary tuberculosis: a cost-effectiveness analysis in a incarcerated population. *BMC Infect Dis.* 14, 678-87 (2014).
7. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 21(1), 1-166 (2014).

8. Bwanga F, Hoffner S, Haile M, Joloba ML. Direct susceptibility testing for multidrug resistant tuberculosis: A meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 9, 67-78 (2009).
9. Huyen MNT, Tiemersman EW, Lan NT, Cobelens FGJ, Dung NH, Sy D, et al. Validation of the GenoType[®]MTBDR*plus* assay for diagnosis of multidrug resistant tuberculosis in South Vietnam. *BMC Infect Dis.* 10, 149-60 (2010).
10. Maschmann RA, Spies FS, Nunes LS, Ribeiro AW, Machado TRM, Zaha A, et al. Performance of the GenoTypeMTBDR*plus* assay directly on sputum specimens from Brazilian patients with tuberculosis treatment failure or relapse. *J Clin Microbiol.* 51(5), 1606-08 (2013).
11. Feliciano CS, Nascimento MMP, Anselmo LMP, Poente RHC, Bellissimo-Rodrigues F, Bollela VR. Role of a GenoType MTBDR*plus* line probe assay in early detection of multidrug-resistant tuberculosis at a Brazilian reference center. *Braz J Med Biol Res.* 48(8), 759-64 (2015).
12. Cunama L, Sinanovic E, Ramma L, Foster N, Berrie L, Stevens W, et al. Using Top-down and Bottom-up Costing Approaches in LMICs: The Case for Using Both to Assess the Incremental Costs of New Technologies at Scale. *Health Econ.* 25, 53-66 (2016).
 - **Provides studies of the accuracy and cost of methods for the diagnosis of TB and resistant TB.**
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Economia da Saúde. Manual Técnico de Custos – Conceitos e Metodologias (2006). www.bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/06_0243_M.pdf.
 - **Presents guidelines for developing institutional programs to enhance the tuberculosis diagnostic**
14. Pinto M, Entringer AP, Steffen R, Trajman A. Análise de custos de um teste de amplificação de ácido nucleico para o diagnóstico da tuberculose pulmonar sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde. *J Bras Pneumol.* 41(6),536-8 (2015).
15. Almeida IN, Figueiredo LJA, Soares VM, Vater MC, Alves S, Carvalho WS, et al. Evaluation of the mean cost and activity based cost in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in the laboratory routine of a high-complexity hospital in Brazil. *Front Microbiol.* 8, 249-55 (2017).

• Provides studies of the accuracy and cost of methods for the diagnosis of TB and resistant TB.

16. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Bacteriologia da Tuberculose. 3rd ed. Rio de Janeiro: Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Referência Professor Hélio Fraga (2005)

17. Canetti G, Fox W, Khomenko A, Mahler HT, Menon MK, Mitchison DA, Rist N, Smelov N. Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity, and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programmes. *Bull World Health Organ.* 41(1), 21-43 (1969).

•• Presents guidelines for developing institutional programs to enhance the tuberculosis diagnostic

18. Khoury CY, Ancelevicz. Controvérsias acerca do Sistema de Custos ABC. *RAE.* 40, 56-62 (2000).

••Provides material for cost methodology study

19. Scherer LC, Sperhacke RD, Ruffino-Netto A, Rossetti ML, Vater C, Klatser P, et al. Cost-effectiveness analysis of PCR for the rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis.* 9, 216-20 (2009).

20. Rupert S, Vassal A, Raizada N, Khaparde SD, Boehme C, Salhotra VC, et al. Bottom-up or top-down: unit cost estimation of tuberculosis diagnostic tests in India. *Int J Tuberc Lung Dis.* 21(4), 375-80 (2017).

• Provides studies of the accuracy and cost of methods for the diagnosis of TB and resistant TB.

21. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Relatório Técnico: Estudos econômicos da incorporação do teste molecular GeneXpert™ MTB/Rif para o diagnóstico de tuberculose pulmonar no Sistema Único de Saúde (2013). www.fundacaoataulphodepaiva.com.br/2013/07/relatoriotecnico_25042013.pdf.

•• Presents guidelines for developing institutional programs to enhance the tuberculosis diagnostic

22. Chihota VN, Grant AD, Fielding K, Ndibongo B, Zylvan A, Muirhead D, et al. Liquid vs. solid culture for tuberculosis: performance and cost in a resource-constrained setting. *Int J Tuberc Lung Dis.* 14, 1024–31 (2010).

23. Mueller DH, Mwenge L, Muyoyeta M, Muvwimi MW, Tembwe R, McNerney R et al. Costs and cost-effectiveness of tuberculosis cultures using solid and liquid media in a developing country. *Int J Tuberc Lung Dis.* 12, 1196–1202 (2008).
- **Provides studies of the accuracy and cost of methods for the diagnosis of TB and resistant TB.**
24. World Health Organization. Noncommercial culture and drug-susceptibility testing methods for screening patients at risk for multidrug-resistant tuberculosis: policy statement. Geneva: The Organization (2011).
- **Presents guidelines for developing institutional programs to enhance the tuberculosis diagnostic**
25. Alonso, M. Custos no Serviço Público. *RSP* 50, 37-63 (2009).
- **Provide material for cost methodology study**
26. Foundation for Innovative New Diagnostic. Negotiated Prices for Xpert MTB/RIF. www.finddiagnostics.org/about/what_we_do/successes/find-negotiated-prices/xpert_mtb_rif.html.
- **Presents guidelines for developing institutional programs to enhance the tuberculosis diagnostic**

Table 1. Mean and activity based cost (ABC) of conventional and molecular tests

Method	Samples/Month	MeanCost*	ABC*
Bacilloscopy	300	U\$ 4.00	U\$ 3.24
LJ Culture	150	U\$ 6.73	U\$ 5.29
Xpert [®] MTB/RIF	150	U\$ 11.53	U\$ 9.89
Genotype [®] MTBDR <i>plus</i>	15	U\$ 84.21	U\$ 48.38
PM-LJ	84	U\$ 105.42	U\$ 76.56
MGIT-DST	40	U\$ 148.45	U\$ 136.80

*Exchange rate of U\$ 1.00 = R\$ 3.20 in 2017 according to the Brazilian Central Bank

Table 2. Cost components of ABC for each diagnostic test

	Inputs	Human Resources	Equipments and Infrastructure	Total*
Bacilloscopy	U\$ 1.41 (43.5%)	U\$ 1.68 (51.8%)	U\$ 0.12 (3.7%)	U\$ 3.24
LJ culture	U\$ 2.52 (47.8%)	U\$ 2.51 (47.6%)	U\$ 0.26 (4.5%)	U\$ 5.29
Xpert [®] MTB/RIF	U\$ 8.62 (87.2%)	U\$ 1.13 (11.4%)	U\$ 0.13 (1.3%)	U\$ 9.89
Genotype [®] MTBDR <i>plus</i>	U\$ 29.36 (61%)	U\$ 12.95 (27%)	U\$ 6.07 (12%)	U\$ 48.38
PM-LJ	U\$ 63.04 (82%)	U\$ 12.25 (16%)	U\$ 1.27 (2%)	U\$ 76.56
MGIT-DST	U\$ 123.03 (90%)	U\$ 11.04 (8%)	U\$ 2.73 (2%)	U\$ 136.80

*Exchange rate of U\$ 1.00 = R\$ 3.20 in 2017 according to the Brazilian Central Bank

Table 3. The diagnostic algorithms for negative and positive samples in the routine of HJK

Implementation of molecular tests together with conventional tests-negative samples		
Algorithms	Meancost*	ABC*
Xpert®MTB/RIF + LJ Culture	U\$ 17.57	U\$ 14.96
Bacilloscopy + Xpert®MTB/RIF + LJ culture	U\$ 20.87	U\$ 17.98
Implementation of molecular tests together with conventional tests-positive samples		
Algorithms	Meancost*	ABC*
Xpert®MTB/RIF + LJ culture + Genotype®MTBDR <i>plus</i> + PM-LJ	U\$ 193.74	U\$ 129.33
Xpert®MTB/RIF+ LJ culture+ Genotype®MTBDR <i>plus</i> + MGIT-DST	U\$ 236.77	U\$ 189.56
Bacilloscopy + Xpert®MTB/RIF+ LJ culture+ Genotype®MTBDR <i>plus</i> + PM-LJ	U\$ 197.05	U\$ 132.35
Bacilloscopy + Xpert®MTB/RIF+ LJ culture+ Genotype®MTBDR plus + MGIT-DST	U\$ 240.07	U\$ 192.59

*Exchange rate of U\$ 1.00 = R\$ 3.20 in 2017 according to the Brazilian Central Bank

4.2 ARTIGO 2

Fatores associados à tuberculose e à tuberculose resistente em pacientes atendidos em um hospital de referência terciária em Minas Gerais, Brasil

Valéria Martins Soares^a, Isabela Neves de Almeida^b, Lida Jouca de Assis Figueiredo^b, João Paulo Amaral Haddad^c, Wânia da Silva Carvalho^d, Silvana Spindola de Miranda^b

^aHospital Júlia Kubitschek da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

^bFaculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

^cEscola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

^dFaculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

Correspondência para Silvana Spíndola de Miranda
(email:silvanaspindola@gmail.com)

Resumo

Objetivo Avaliar os fatores associados à tuberculose e à tuberculose resistente em pacientes atendidos em um hospital de referência terciária.

Métodos Trata-se de estudo transversal baseado em dados obtidos de pacientes atendidos no Hospital Júlia Kubitschek. As variáveis utilizadas foram agrupadas em: características sociodemográficas, comportamentais e clínicas. O desfecho considerado para verificar associação entre TB e os fatores de exposição foi o tratamento prescrito para TB. Para avaliar a associação entre a TB resistente e os mesmos fatores de exposição considerou-se a mudança de tratamento para TB-MDR.

Resultados O alcoolismo, o RX de tórax sugestivo e a presença de cavitações pulmonares foram fatores de risco para a TB e a presença de comorbidades estava associada à doença. A TB-MDR estava associada ao tratamento anterior e à presença de cavitações.

Conclusão Apesar dos importantes progressos na luta contra a TB é necessário um conjunto de ações articuladas que incluam medidas de proteção social e suporte aos pacientes.

Palavras chave: Fatores de exposição, tuberculose, tuberculose resistente.

Introdução

A tuberculose (TB) segue como um grave problema de saúde pública no mundo. Segundo a organização Mundial de Saúde (OMS), é a doença infecciosa de agente único que mais mata, superando o HIV.¹ Em 2016, o número de novos casos de TB no mundo foi de 10,4 milhões.²

Em 2017, foram notificados 69.569 casos novos de TB no Brasil. Quanto aos casos de retratamento, foram registrados 13.347 casos no país, equivalentes a 16,1% do total de casos notificados no mesmo período.¹ O Estado de Minas Gerais registrou coeficiente de incidência e de mortalidade de 15,8/100 mil hab. e 1,3/100 mil hab., respectivamente e foram notificados 3.343 casos novos de TB.¹

Em 2016, foram diagnosticados 1.044 casos com resistência a medicamentos para TB, com resultados obtidos pelo teste rápido molecular para TB (TRM-TB) ou pelo teste de sensibilidade. Desses, 700 foram registrados como caso novo e 344 como retratamento (recidiva ou reingresso após abandono). Considerando-se apenas os casos novos notificados no SITE-TB e que iniciaram o tratamento para TB resistente, 177 (23,5%) eram de monorresistência, 330 (43,9%) de resistência à rifampicina pelo TRM-TB, 49 (6,5%) de polirresistência, 193 (25,7%) de multirresistência e 3 (0,3%) não tinham informação.³

A infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* é associada a alguns fatores como o encarceramento, tabagismo, alcoolismo, história de uso de drogas, índice de massa corporal baixo (que é tanto fator de risco como sinal de infecção), *diabetes mellitus*, vírus da hepatite C (HCV), HIV/aids e depressão.⁴ Embora os esforços para controlar a epidemia tenham reduzido sua mortalidade e incidência, há vários fatores predisponentes a serem controlados a fim de reduzir a carga da doença.⁵

A OMS reconhece que as ações de combate a TB devem ser conduzidas nos níveis primário, secundário e terciário, incluindo as prisões. Recentemente, pesquisas clínicas e operacionais indicaram que as abordagens são mais efetivas quando respondem às características sócio-culturais locais, organização dos serviços de saúde e tipos de atividades comunitárias.⁶

Assim, o objetivo do estudo foi avaliar os fatores de exposição associados à TB e TB resistente em pacientes atendidos em um hospital de referência terciária.

Métodos

Trata-se de estudo transversal baseado em dados obtidos de pacientes atendidos no Hospital Júlia Kubitschek, um hospital geral público de referência terciária para o tratamento da TB e TB resistente e que conduz atividades educacionais e médicas no Estado de Minas Gerais, Brasil, no período de outubro de 2012 a outubro de 2014. O Laboratório do HJK recebe em torno de 200 amostras de pacientes suspeitos de TB por mês e, em média, 12 com diagnóstico de TB.

O tamanho da amostra foi determinado considerando 10% de margem de erro, 95% de intervalo de confiança, e frequência de 50% para determinar a população de pacientes que realizaram exames micobacteriológicos nos dois anos de estudo. A amostra calculada mínima foi de 184 pacientes.

Os critérios de inclusão foram: Indivíduos com idade de 18 anos ou mais, com suspeita de TB e que aceitaram participar do estudo e assinaram o termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Os participantes foram entrevistados utilizando questionário padronizado e os dados faltantes complementados com consulta aos prontuários. O questionário continha dados sociodemográficos, comportamentais, clínicos e radiológicos. Os desfechos (cura, óbito, abandono e manutenção do tratamento ao final do estudo) também foram avaliados.

Variável dependente

O desfecho considerado para verificar associação entre TB e variáveis explicativas foi o tratamento prescrito para TB. Os casos de TB foram diagnosticados de acordo com o Programa Nacional de Controle da tuberculose (PNCT), Brasil, por meio de exames clínicos, epidemiológicos, micobacteriológicos, radiológicos, histopatológicos e complementares.⁷

Para avaliar a associação entre a TB resistente e as mesmas variáveis explicativas considerou-se a mudança de tratamento para TB-MDR.

Fatores de exposição

As variáveis utilizadas foram agrupadas em: características sociodemográficas (idade, sexo, cor, renda e escolaridade); características comportamentais (uso de álcool,

tabagismo, estado civil e morador de rua); características clínicas (febre, tosse, hemoptise, dispnéia, expectoração, tratamento anterior para TB, presença de comorbidades); características radiológicas (cavitação pulmonar, padrão do exame de raios X de tórax: sugestivo - Infiltrado em lobos(s) superior (es) e/ou segmento apical de lobo inferior; Compatível - Alargamento mediastinal ou linfonodo hilar aumentado, padrão miliar ou derrame pleural e Atípico - qualquer outro padrão).

Para a categorização da escolaridade, considerou-se o ensino fundamental completo ou incompleto e para a renda considerou-se o terceiro quartil.

As comorbidades consideradas foram: alcoolismo, *diabetes mellitus*, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), silicose pulmonar, doenças hepáticas, neoplasias malignas, doença pulmonar difusa, doença renal crônica, HIV/aids, uso de drogas, uso de corticóides, desnutrição, anemia, depressão, asma e hipertensão arterial.

Para avaliar o alcoolismo, foi aplicado um questionário CAGE⁴, composto de quatro questões. O questionário foi definido como positivo se o paciente respondeu “sim” a duas ou mais questões.⁴

Análise estatística

O banco de dados foi criado no programa Excel, versão 2003. No primeiro banco de dados foram incluídos pacientes com e sem TB. A análise descritiva com distribuição de frequência foi realizada com as variáveis de natureza categórica. Para as variáveis contínuas foram avaliadas as medidas de tendência central e de dispersão (média e desvio padrão). No segundo banco de dados foram selecionados apenas os pacientes que tiveram diagnóstico de TB (sensíveis e resistentes). Esse segundo banco foi criado para testar a associação entre as variáveis explicativas e a TB-MDR.

A magnitude da associação foi estimada por meio da *odds ratio* (OR). Para todas as análises realizadas o nível de significância considerado foi de $p < 0,05$, e intervalo de confiança (IC) 95%.

As variáveis com valores de p igual ou menor que 0,20 no teste do qui-quadrado não corrigido, na análise univariada, foram selecionadas manualmente para iniciar o modelo multivariado com procedimento passo a passo com seleção para trás. A análise

multivariada foi utilizada para avaliar a associação entre os fatores de exposição e a variável dependente. As análises foram realizadas no programa EpiInfo™7.

Considerações éticas

Este trabalho foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE 02232412.7.1001.5149) e da Fundação Hospitalar de Minas Gerais, parecer técnico 018B/2012.

Resultados

Foram incluídos 251 pacientes no período do estudo, sendo 70,12 % (176/251) do sexo masculino. A média da idade foi de 55,4 anos (Desvio padrão = 15,7). A renda média mensal foi de R\$ 1.244,00 (Desvio padrão 1.151,06). As variáveis sociodemográficas, comportamentais, clínicas e radiológicas estão apresentadas na Tabela 1.

Dentre os 251 pacientes, 38,6% (95/251) foram diagnosticados com TB. A cura foi de 74,7 % (71/95), abandono de 11,6% (11/95), 3,2 % (3/95) óbitos por TB, 4,1% (4/95) óbitos por outras causas, 2,1% (2/95) continuaram o tratamento e não foi possível verificar o desfecho em 4,2% (4/95) por perda de contato.

Entre as comorbidades, as mais frequentes foram o alcoolismo com 23,5% (59/251), DPOC e diabetes Tipo II, com 13,9% (35/251) e 10% (25/251), respectivamente. Em 4,4% (11/251) viviam com o HIV/aids, porém apenas um único paciente tinha co-infecção TB e HIV/Aids.

O CAGE positivo, dispnéia, febre, presença de comorbidades, DPOC, cavitação pulmonar e padrão radiológico sugestivo de TB estavam associados a TB ($p < 0,05$) (Tabela 2).

O modelo final incluiu quatro variáveis como fatores de risco independentes para a TB: CAGE positivo, presença de comorbidades, cavitação pulmonar, e padrão radiológico sugestivo de TB. Porém, a presença de comorbidades não foi fator de chance para TB (Tabela 3).

Dos 95 pacientes que iniciaram o tratamento para TB com RHZE, 12,6% (12/95) mudaram o tratamento para esquema padronizado (resistência secundária por abandono), exceto um que apresentou resistência primária. Em 91,6% (11/12) pacientes

foram classificados como MDR por meio do resultado do teste de sensibilidade (TS) e 8,4% (1/12) o tratamento foi modificado para esquema padronizado de resistência, pois esse paciente relatava contato com familiar portador de cepas do *M. tuberculosis* MDR (resistência primária), além de piora clínica, apesar do TS não demonstrar resistência a rifampicina. Quanto ao desfecho desses pacientes, 66,7% (8/12) evoluíram para a cura, 16,7% (2/12) ainda estavam em tratamento no momento da avaliação e 16,7% (2/12) abandonaram o tratamento.

A Tabela 4 apresenta os fatores de exposição associados à TB-MDR. Houve associação com o tratamento anterior para TB e cavitação pulmonar. Não foi realizada a análise multivariada devido ao número limitado de pacientes com TB-MDR.

Tabela 1 – Análise descritiva das características sociodemográficas, comportamentais, clínicas e radiológicas da população atendida no HJK (n =251)

Características	N	%
Sociodemográficas		
Idade (>18 anos)		
18-40	41	16,3
≥41	210	83,7
Gênero		
Masculino	176	70,1
Feminino	75	29,9
Cor		
Branca	45	22,3
Preta/parda	157	77,7
Renda		
Maior ou igual a R\$ 1.875,00	48	21,6
Menor que R\$ 1.875,00	174	78,4
Escolaridade		
Ensino fundamental completo	76	31,0
Ensino fundamental incompleto	169	67,0
Comportamentais		
CAGE		
Positivo	59	24,1
Negativo	185	75,8
Tabagismo atual		
Fuma/Já fumou	161	74,2
Nunca fumou	56	25,8
Estado civil		
Solteiro/separado/viúvo	112	50,9
Casado/União estável	116	49,1
Morador de rua		
Não	238	94,8
Sim	13	5,2
Clínicos		
Tratamento prescrito para TB		
Sim	95	38,6
Não	151	61,4
Mudança de tratamento resistência		
Sim	12	12,6
Não	83	87,4
Tratamento anterior		
Sim	88	39,1
Não	137	60,9
Presença de comorbidades		
Sim	183	74,1
Não	64	25,9
Diabetes Tipo II		
Sim	25	10,0
Não	223	90,0
HIV/AIDS		
Sim	11	4,4
Não	240	95,6
Cavitação pulmonar		
Sim	43	28,3
Não	109	71,7
Padrão raios X		
Sugestivo/compatível	89	54,9
Atípico	73	45,1
Febre		
Sim	95	40,2
Não	141	59,7

Tosse			
Sim	220	88,7	
Não	28	11,3	
Hemoptise			
Sim	69	29,6	
Não	164	70,4	
Dispnéia			
Sim	160	65,6	
Não	84	34,4	
Expectoração			
Sim	187	76,3	
Não	58	23,7	

Tabela 2- Fatores de exposição para pacientes com e sem tuberculose

Fator de exposição	TB	Não TB	OR	P
Sociodemográficos				
Idade (>18 anos)				
18-40	14 (14,8)	24 (15,9)	0,91(0,44-	0,806
≥41	81 (85,2)	127 (84,1)	1,87)	
Sexo				
Feminino	24 (25,3)	50 (33,1)	0,68(0,38-	0,191
Masculino	71 (74,7)	101 (66,9)	1,21)	
Cor				
Branca	16 (22,2)	27 (21,3)	1,05(0,52-	0,874
Preta/parda	56 (77,8)	100 (78,7)	2,13)	
Renda				
Menor que R\$ 1875,00	64 (78,1)	106 (78,5)	0,97(0,50-	0,935
Maior que R\$ 1.875,00	18 (21,9)	29 (21,5)	1,89)	
Escolaridade				
Fundamental incompleto	64 (69,6)	103 (69,1)	1,02(0,58-	0,942
Fundamental completo	28 (30,4)	46 (30,9)	1,79)	
Comportamentais				
CAGE				
Negativo	60 (64,5)	121 (82,3)	2,55(1,40-	0,001
Positivo	33 (35,5)	26 (17,7)	4,66)	
Tabagismo				
Fuma/Já fumou	32 (35,6)	45 (35,1)	0,93(0,50-	0,833
Nunca fumou	58 (64,4)	81 (64,3)	1,73)	

Estado civil				
Casado/União estável	45 (51,7)	70 (51,1)	1,02(0,59-	0,926
Solteiro/separado/viúvo	42 (48,3)	67 (48,9)	1,75)	
Morador de rua				
Não	87 (91,6)	146 (96,7)	0,37(0,11-	0,081
Sim	8 (8,4)	5 (3,3)	1,17)	
Clínicos				
Dispneia				
Não	41 (45,1)	43 (28,7)	2,04(1,18-	0,009
Sim	50 (54,9)	107 (71,3)	3,51)	
Febre				
Não	44 (50,0)	94 (64,8)	0,54(0,31-	0,025
Sim	44 (50,0)	51 (35,2)	0,93)	
Tosse				
Não	13 (14,0)	15 (9,9)	1,47(0,66-	0,335
Sim	80 (86,0)	136 (90,1)	3,25)	
Hemoptise				
Não	59 (72,0)	102 (68,9)	1,15(0,63-	0,630
Sim	23 (28,0)	46 (31,1)	2,09)	
Tratamento anterior				
Não	58 (61,7)	78 (60,9)	1,03(0,59-	0,908
Sim	36 (38,3)	50 (39,1)	1,78)	
Presença de comorbidades				
Não	32 (33,7)	31 (21,0)	0,52(0,29-	0,027
Sim	63 (66,3)	117 (79,0)	0,93)	
Diabetes mellitus				
Não	87 (91,6)	131 (88,5)	0,70(0,29-	0,442
Sim	8 (8,4)	17 (11,5)	1,71)	
HIV/AIDS				
Não	94 (99,0)	141 (93,4)	0,15(0,01-	0,054
Sim	1 (1,0)	10 (6,6)	1,19)	
DPOC				
Não	90 (94,7)	118 (79,7)	0,22(0,08-	0,001
Sim	5 (5,3)	30 (20,3)	0,60)	

Cavitação pulmonar				
Não	30 (49,2)	76 (86,4)	6,54(2,97-	<0,001
Sim	31 (50,8)	12 (13,6)	14,40)	
Padrão raios X				
Atípico	9 (13,4)	62 (67,4)	13,31(5,82-	<0,001
Sugestivo/compatível	58 (86,6)	30 (32,6)	30,43)	

Tabela 3- Fatores de exposição associados à tuberculose utilizando análise multivariada

Fator de risco	OR^a	P	IC 95%^b
CAGE positivo	3,70	0,012	1,33-10,98
Presença de comorbidades	0,24	0,004	0,09-0,64
Cavitação pulmonar	2,88	0,032	1,09-7,62
Padrão exame de raios X	7,43	<0,001	2,82-19,58

OR: *OddsRatio*^aIC: Intervalo de Confiança^b

Tabela 4- Fatores de exposição associados a TB-MDR utilizando análise univariada

Fator de exposição	TB sensível	TB resistente	OR	P
Cor				
Branca	15 (24,2)	1 (10,0)	2,87(0,33-24,56)	0,439
Preta/parda	47 (75,8)	9 (90,0)		
Renda				
Menor que R\$ 1875,00	54 (76,1)	10 (90,9)	0,31(0,03-2,66)	0,441
Maior que R\$ 1.875,00	17 (23,9)	1 (9,1)		
Escolaridade				
Fundamental incompleto	57 (71,2)	7 (58,3)	1,77(0,50-6,15)	0,501
Fundamental completo	23 (28,7)	5 (41,7)		
CAGE				
Negativo	51 (63,0)	9 (75,0)	0,56(0,14-2,25)	0,528
Positivo	30 (37,0)	3 (25,0)		
Tabagismo				
Fuma/Já fumou	58 (73,4)	8 (72,7)	1,03(0,25-4,27)	1,000
Nunca/fumou	21 (26,6)	3 (27,2)		
Morador de rua				
Não	75(90,4)	12(13,8)	Indefinido	0,590
Sim	8(9,6)	0		

Tratamento anterior				
Não	55 (67,1)	3 (25,0)	6,11(1,52-24,42)	0,008
Sim	27 (32,9)	9 (75,0)		
Presença de comorbidades				
Não	28 (33,7)	4 (33,3)		
Sim	55 (66,3)	8 (66,7)		
Diabetes Tipo II				
Não	76 (91,6)	11 (91,7)	0,98(0,11-8,80)	1,01(0,28-3,67) 1,000
Sim	7 (8,4)	1 (8,3)		
HIV/AIDS				
Não	82 (98,9)	12 (100)	Indefinido	1,000
Sim	1 (1,2)	0		
Cavitação pulmonar				
Não	29 (55,8)	1 (11,1)	10,08 (1,17-86,57)	0,026
Sim	23 (44,2)	8 (88,9)		
Padrão raios X				
Atípico	9 (15,8)	0	Indefinido	0,335
Sugestivo/compatível	48 (84,2)	10 (100)		

Discussão

Nesse estudo os determinantes comportamentais, principalmente o alcoolismo, alterações radiológicas sugestivas, além de outros fatores de risco potenciais foram importantes na TB. Também foi demonstrado que a cavitação pulmonar e tratamento anterior estavam relacionados à pacientes com TBMDR. Cada vez mais torna-se necessário priorizar investimentos em políticas públicas que abordem os fatores comportamentais e clínicos, promovendo articulações intersetoriais no sistema de saúde, além do tratamento supervisionado e incentivo à participação da sociedade no controle da TB.

A maioria dos participantes foi do sexo masculino com média de idade de 55,4 anos, superior à média encontrada em outros estudos no mesmo estado^{10,11}. Isso provavelmente se deve a população atendida no HJK. Quanto aos fatores sociodemográficos, não se observou nesse estudo associação entre idade, sexo, cor, renda e escolaridade com a TB e TB-MDR.

Quanto aos fatores comportamentais, o alcoolismo, quando avaliado separadamente, apresentou associação com a TB, bem como foi fator de risco (OR= 3,70; 1,33-10,98IC

95%), porém sem associação com TB-MDR, diferente do encontrado por outros estudos.^{8,14} A associação entre o consumo de álcool e a TB é longamente conhecida *in vivo* e *in vitro*. O uso do álcool altera significativamente a resposta imune, aumentando a suscetibilidade a TB.⁵ Além disso, o abuso do álcool influencia não apenas a incidência da TB, mas também sua evolução clínica e desfechos, com maiores taxas de abandono e recidiva, devido as condições de vida precárias e aumento do risco de hepatotoxicidade.⁵ Essa associação reforça a necessidade dos objetivos propostos pela OMS descritos no Pilar 1 – Prevenção e cuidado integrado centrados no paciente- do Plano Nacional pelo fim da TB como problema de saúde pública e também construído pelo Ministério da Saúde.^{3, OMS.}

A associação com o tabagismo também não foi encontrada, apesar de alguns autores, por meio de análises observacionais, mostrarem associação desfavorável entre o hábito e a epidemia global de TB, além da relação entre o abandono de tratamento e aspectos psicossociais do tabagismo ligados a menores taxas de adesão ao tratamento.⁵

Apesar das baixas condições socioeconômicas observadas, ser morador de rua não estava associado a TB, porém, essa associação tem sido descrita por outros autores.¹² Isso provavelmente pode ser explicado pois, nos pacientes selecionados nesse trabalho, havia pequeno número de moradores de rua.

A sintomatologia clássica da TB pulmonar caracteriza-se por: tosse, escarro, por vezes sanguinolento, dor torácica, fraqueza, perda de peso, febre e sudorese noturna.¹³ Desses, apenas a febre e a dispnéia apresentaram associação com a TB. Para os outros três sinais (expectoração, tosse e hemoptise) não houve associação com a TB, provavelmente por serem esses também relacionados a outras doenças dos pacientes atendidos no hospital do estudo, que além de ser referência terciária para TB, é um hospital geral de abrangência regional. Esses constituem, portanto, não só alerta, mas sinais de confusão diagnóstica e diferenciação com outras doenças importantes.

A presença de comorbidades (alcoolismo, *diabetes mellitus*, silicose pulmonar, doença renal crônica, HIV/aids, entre outras) está associada a TB, no entanto não foi fator de exposição, com exceção do alcoolismo, quando analisado separadamente. Isso pode estar relacionado à alta prevalência das comorbidades entre os pacientes do estudo e o a variável agiu como fator de proteção. O HJK atende pacientes de alta complexidade, o que mostra a necessidade de seguimento com equipe multidisciplinar, pois essas

comorbidades podem aumentar os custos, alterar o curso da doença e modificar o desfecho.¹

A estimativa da OMS em 2016 descreve que 10% dos 10,4 milhões de casos de TB vivam com HIV.² Neste estudo, somente um paciente tinha essa coinfeção, possivelmente devido ao encaminhamento dos coinfectados para o hospital de Referência em Infectologia do Estado de Minas Gerais.

Vários estudos^{5,15} mostram que a TB é aproximadamente três vezes mais prevalente em pacientes com *diabetes mellitus*, entretanto, nesta casuística não foi encontrada essa associação.

O resultado típico e compatível no RX de tórax apresentou forte associação no modelo final, com a maior OR encontrada (OR= 7,43; 2,82-19,58 IC 95%), além de cavidades pulmonares (OR= 2,88; 1,09-7,62 IC 95%), mostrando que o exame, que é ainda o mais utilizado, é um importante instrumento na investigação e permite a diferenciação de imagens sugestivas de TB,^{10,13} reforçando a relevância dos dados radiológicos.

Nos últimos anos, o Ministério da Saúde do Brasil tem usado as metas propostas pela OMS no controle da TB: diagnosticar pelo menos 70% dos casos esperados; tratar 100% dos casos diagnosticados; curar pelo menos 85% dos casos; manter o abandono em níveis aceitáveis (abaixo de 5%). Entre os pacientes incluídos nos anos de 2013-2014 e que iniciaram o tratamento para TB, a cura foi de 74,73 % (71/95), aquém do preconizado pela OMS e próxima aos valores relatados no estado de Minas Gerais nos mesmos anos que foram de 67,2%¹⁰ e 76,2%.¹¹

Em relação ao abandono, a taxa de 11,6% (11/95) encontrada é próxima dos percentuais de 9% e 11,5% relatados no Brasil, correspondendo aos anos de 2013 e 2014 e duas vezes acima da meta preconizada pela OMS (<5,0%).¹

Nos últimos anos, houve redução da mortalidade por TB no Brasil³. Neste trabalho houve três óbitos, o que demonstra a necessidade de manter os esforços dos serviços de saúde na qualidade do cuidado à pessoa com a doença.

A porcentagem de cura de pacientes TB-MDR e de abandono foi similar ao que foi relatado pelo Ministério da Saúde em 2017, onde 66,5% curaram ou completaram o tratamento e 16,7% abandonaram.³

Na análise univariada foi observada a associação entre a cavitação pulmonar e a ocorrência de TB-MDR, uma vez que a resistência primária e adquirida são fenômenos dependentes da carga bacilar e da multiplicação ativa, que são maiores na presença de doença cavitária.^{8,14} Além disso, houve a associação da TBMDR com o tratamento anterior para TB, como relatado em vários estudos^{14,16}, o que é preocupante, pois foram registrados 13.347 casos de retratamento no país nos anos correspondentes ao estudo, equivalentes a 16,1% do total de casos notificados no período.¹ Esses dados reforçam a atenção especial ao grupo de pacientes que já trataram anteriormente pois possuem maior chance do *M. tuberculosis* ser resistente.

Uma das principais limitações foi que o pequeno número de casos de TB-MDR incluídos no estudo não possibilitou a análise multivariada dos fatores de exposição para resistência por não haver poder estatístico e a outra é que o estudo foi realizado em apenas um hospital de referência terciária.

Em conclusão, o alcoolismo, o RX de tórax sugestivo e a presença de cavitações pulmonares foram fatores de risco para a TB e a presença de comorbidades estava associada à doença. A TB-MDR estava associada a tratamento anterior e a presença de cavitações. Apesar dos importantes progressos na luta contra a TB é necessário um conjunto de ações articuladas que incluam medidas de proteção social e suporte aos pacientes.

Referências

2. MS/SVS - Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde. Implantação do plano Nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública no Brasil: primeiros passos rumo ao alcance das metas. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.
3. World Health Organization: Global Tuberculosis Report 2017. Geneva: The Organization; 2017.
4. MS/SVS - Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde. Indicadores prioritários para o monitoramento do Plano Nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
5. Hermosilla S, You P, Aifah A, Abildayev T, Akilzhanova A, Kozhamkulov U. et al. (2017). Identifying risk factors associated with smear positivity of pulmonary tuberculosis in Kazakhstan. Plos one <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172942>
6. Silva DR, Munoz-Torrico M, Duarte R, Galvão T, Bonini EH, Arbex FF et al. (2018). Fatores de risco para tuberculose: diabetes, tabagismo, álcool e uso de outras drogas. *J Bras Pneumol*, 44(2): 145-152.
7. Kritski A, Andrade KB, Galliez, RM, Maciel ELM, Cordeiro-Santos M, Miranda SS et al. (2018). Tuberculosis: renewed challenge in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*, 51(1), 2-6.
8. MS/SVS - Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da tuberculose. Manual de Recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
9. Skrahina A, Hurevich H, Zalatskaya A, Sahalchyk E, Astrauko A, Hoffner S et al. (2013). Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors. *Bull World Heal Org*, 91, 36-45.
10. BARREIRA, Draurio. (2018). Os desafios para a eliminação da tuberculose no Brasil. *Epidemiol Serv Saúde*. v. 27(1), e00100009.
11. MS/SVS - Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde. Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias Brasileiras frente à tuberculose. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
12. MS/SVS - Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde. Perspectivas brasileiras para o fim da tuberculose como problema de saúde pública. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.

13. Valenzuela-Jimenez H, Manrique-Hernández EF, Idrovo AJ. (2017). Relação da tuberculose com multimorbidade e redes sociais. *J Bras Pneumol*, 43(1): 51-53.
14. MS - Ministério da Saúde/Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde: Xpert MTB/RIF no diagnóstico da tuberculose pulmonar. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
15. Barroso EC, Mota RMS, Santos RO, Barroso JB, Rodrigues JLN. (2009). Risk factors for acquired multidrug-resistant tuberculosis. *J Pneumol*, 29: 89-97.
16. Jeon, C. Y., & Murray, M. B. (2008). Diabetes Mellitus Increases the Risk of Active Tuberculosis: A Systematic Review of 13 Observational Studies. *PLoS Medicine*, 5(7), e152.
17. Feliciano CS, Nascimento MMP, Anselmo LMP, Pocente RHC, Bellissimo-Rodrigues F, Bollela VR. (2015). Role of a Genotype MTBDR_{plus} line probe assay in early detection of multidrug-resistant tuberculosis at a Brazilian reference Center. *Braz J Med Biol Res*, Jun 48(8): 759-764.

5.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O trabalho com o estudo de custo e custo-efetividade do diagnóstico laboratorial da TB foi importante para compreender a dinâmica de manutenção de uma rotina laboratorial, assim como do processo de incorporação de novas tecnologias no sistema de saúde, buscando uma melhor gestão de recursos no SUS.

Além disso, o contato direto com os pacientes que participaram do estudo trouxe maior compreensão sobre a realidade da população atendida no HJK e maior conhecimento sobre a estrutura do serviço.

Ficou bem claro que, apesar dos importantes progressos na luta contra a TB, ainda é a doença infecciosa que mais mata em todo o mundo e cada vez mais torna-se necessário priorizar investimentos em políticas públicas que abordem fatores sociodemográficos, comportamentais e clínicos.

6.0 PERSPECTIVAS

As cadeias de custo médio e ABC desse estudo poderão ser utilizadas para outras metodologias laboratoriais, visando uma melhor gestão dos recursos públicos.

O estudo de custo-efetividade realizado sob a perspectiva do SUS deve ser feito sob a perspectiva do paciente atendido no HJK.

Estudos futuros deverão ser realizados para avaliar o impacto da introdução do teste GenotypeMTBDR*plus* com relação aos desfechos clínicos dos pacientes atendidos e os métodos que deverão ser realizados diretamente em amostras clínicas.

7.0 REFERÊNCIAS

ALMEIDA I. N. *et al.* Evaluation of the mean cost and activity based cost in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in the laboratory routine of a high-complexity hospital in Brazil. **Front Microbiol.**v.8, p. 249-55. 2017.

AUGUSTO, C.J. *et al.* Characteristics of tuberculosis in the state of Minas Gerais, Brazil: 2002-2009. **J Bras Pneumol.**v.39(3), p. 357-364. 2013.

BARREIRA, Draurio. Os desafios para a eliminação da tuberculose no Brasil. **Epidemiol. Serv. Saúde.** v. 27(1), e00100009, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Referência Professor Hélio Fraga. **Manual de Bacteriologia da Tuberculose.** Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual Técnico de Custos – Conceitos e Metodologias.** Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Economia e Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Xpert MTB/RIF no diagnóstico da tuberculose pulmonar. **BRATS.** v. 16, p. 1-13. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde. Panorama da tuberculose no Brasil: a mortalidade em números. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico: Indicadores prioritários para o monitoramento do Plano Nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância a Saúde. BoletimEpidemiológico: Implantação do Plano Nacional pelo fim da tuberculose como

problema de saúde pública no Brasil: primeiros passos rumo ao alcance das metas. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.

BWANGA F. *et al.* Direct susceptibility testing for multidrug resistant tuberculosis: A meta-analysis. **BMC Infect Dis.** v. 9, p. 67-78. 2009.

CANETTI G. *et al.* Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity, and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programmes. **Bull World Health Organ.**v. 41(1), p. 21-43. 1969.

CUNNAMA L. *et al.* Using Top-down and Bottom-up Costing Approaches in LMICs: The Case for Using Both to Assess the Incremental Costs of New Technologies at Scale. **Health Econ.** v. 25, p. 53-66. 2016.

DOMÍNGUEZ J. *et al.* Clinical implications of molecular drug resistance testing for *Mycobacterial tuberculosis*: a TBNET/RESIST-TB consensus statement. **Int J Tuberc Lung Dis.** v. 20(1), p. 24-42. 2016.

DROBNIIEWSKI F.*et al.* Systematic review, meta-analysis and economic modelling of molecular diagnostics tests for antibiotic resistance in tuberculosis. **Health Technol Assess.** v. 19(34), p. 1-188. 2015.

FELICIANO C.S. *et al.* Role of a Genotype MTBDR_{plus} line probe assay in early detection of multidrug-resistant tuberculosis at a Brazilian reference center.**Braz J Med Biol Res.** v. 48(8), p. 759-764. 2015.

HERMOSILLA S. *et al.* Identifying risk factors associated with smear positivity of pulmonary tuberculosis in Kazakhstan. **Plos One.**v.12(3): e0172942. 2017.

HUYEN M. N. T. *et al.* Validation of the GenoType[®] MTBDR plus assay for diagnosis of multidrug resistant tuberculosis in South Vietnam.**BMC Infect Dis.** v. 10, p. 149-160. 2010.

KHOURY C.;ANCELEVICZ J. Controvérsias acerca do Sistema de Custos ABC. **RAE**. v. 40, p. 56-62.2000.

KRITSKI A. *et al.* Tuberculosis: renewed challenge in Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**. v. 51(1), p. 2-6. 2018.

MASCHMANN R. *et al.* Performance of the Genotype MTBDR*plus* assay directly on sputum specimens from Brazilian patients with tuberculosis treatment failure or relapse. **J Clin Microbiol**. v. 51, p. 1606-1608. 2013.

MAYFIELD D, *et al.* The CAGE questionnaire: validation of a new alcoholism screening instrument. **Am J Psych**. v.131(10), p. 1121–1123. 1974.

NAIDOO, P. *et al.* A comparison of Multidrug-Resistant Tuberculosis treatment commencement times in MTBDR*plus* line probe assay and Xpert® MTB/RIF-Based algorithm in a routine operational setting in Cape Town. **Plos one**. v. 9(7), e103328.2014.

PINTO M. *et al.* Análise de custos de um teste de amplificação de ácido nucleico para o diagnóstico da tuberculose pulmonar sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde. **J Bras Pneumol**.V.41(6), p.1-3.2015.

SCHERER L.C. *et al.* Cost-effectiveness analysis of PCR for the rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis. **BMC Infect Dis**. v.9, p. 216-20. 2009.

SCHIMID K.B. *et al.* Smear plus Detect-TB for a sensitive diagnosis of pulmonary tuberculosis: a cost-effectiveness analysis in a incarcerated population. **BMC Infect Dis**. v. 14, p. 678-87. 2014.

SECOLI S.R. *et al.* Avaliação de tecnologia em saúde.II. A análise de custo-efetividade. **Arq Gastroenterol**.v. 47(4), p. 329-33. 2010.

SHAH M. *et al.* Comparison of laboratory costs of rapid molecular tests and conventional diagnostics for detection of tuberculosis and drug-resistant tuberculosis in South Africa. **BMC Infect Dis.** v. 13, p. 352-58. 2013.

STEINGART K.R.*et al.* Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults (Review).Cochrane. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Noncommercial culture and drug-susceptibility testing methods for screening patients at risk for multidrug-resistant tuberculosis: policy statement. Geneva: The Organization (2011).

WORLD HEALTH ORGANIZATION: Global Tuberculosis Report 2017. Geneva: The Organization (2017).

8.0 ANEXOS

8.1 Anexo A – Aprovação do Comitê de Ética da UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 02232412.7.1001.5149

Interessado(a): Profa. Silvana Spindola de Miranda
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 14 de março de 2013, o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação de custo efetividade por meio de amplificação de ácido nucléico para o diagnóstico da tuberculose e da tuberculose resistente**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

8.2 Anexo B –Aprovação do Comitê de Ética da FHEMIG

PARECER TÉCNICO 018B/2012

SIPRO: 4856-2270/2012-B
Para: NEP/HJK

Data: Belo Horizonte, 02 de maio de 2012

Projeto de Pesquisa: "Análise de custo-efetividade de amplificação de ácidos nucleicos para o diagnóstico da Tuberculose por meio do GeneXpert® MTB/RIF"
Unidade: HJK
PESQUISADOR PROPONENTE: Valéria Martins Soares

Ilmo. Coordenador do NEP HJK,

O objetivo do estudo é avaliar a sensibilidade e especificidade de um novo teste diagnóstico para a tuberculose e realizar uma avaliação econômica de custo-efetividade dessa nova estratégia.

O projeto foi submetido previamente e as solicitações abaixo foram corretamente atendidas:

O projeto está adequadamente presente, com introdução, objetivos, materiais e métodos e cronograma. O orçamento do projeto apresenta-se insuficiente, sem descrição específica dos itens de pesquisa. Gentileza descrever detalhadamente o custo de término previsto para o custo de dados.

O equipamento e que o pesquisador se refira será comprado com recursos do projeto? Após o término do estudo o mesmo será doado ao serviço? Os testes diagnósticos serão custeados pelo projeto?

Favor detectar alguns pontos que devem ser esclarecidos:

- Introdução: O termo Vírus da imunodeficiência humana está escrito de forma errada. Favor rever.
- Metodologia:
 - a) O ensaio clínico pragmático será feito comparando-se a estratégia diagnóstica já utilizada (baciloscopia + cultura) vs. Teste Gene Xpert, ou comparando-se baciloscopia + cultura + teste Gene Xpert vs. teste Gene Xpert?
 - b) O ensaio clínico será randomizado? Qual critério será utilizado para randomização dos testes?
 - c) Se serão incluídas amostras de rotina de pacientes que responderem aos questionários?
 - d) Estudo de custo-efetividade: como serão mensurados os custos? Quais parâmetros serão utilizados para a efetividade? Qual a perspectiva adotada para o estudo (SUS, sociedade, agente privado)? Solicita descrever resumidamente as métodos para avaliação econômica.
 - e) Citar todos os formulários utilizados na sessão de metodologia.

Termo de consentimento livre e esclarecido: na sessão de tratamento e compensação por danos está descrito: "Se ocorrer 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 atender você."

Caso o projeto consista na aplicação de questionário e avaliação de ausência de escarva e não prevê risco de saúde, não é necessário esta cláusula de compensação por danos. Caso decida incluir, deverá ser aprovada pelo setor jurídico da FHEMIG.

Gentileza encaminhar os nomes e o link dos currículos dos pesquisadores envolvidos no projeto de pesquisa.

Por não envolver potencial de patentes, não é necessário tramitar pelo Núcleo de Inovação Tecnológica (NIT). Solicita que o projeto seja encaminhado à pesquisadora e os documentos sejam digitalizados e inseridos na plataforma Brasil.

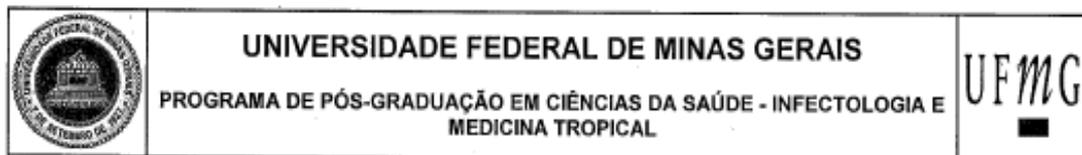
Cordialmente,

Brenda
Brenda Mariana Ruiz Brindley
brenda.brindley@fhemig.mg.gov.br
Núcleo de Apoio ao Pesquisador

Entregue P1
Dr. Valéria
dia 16/05/12

Página 1 de 1

8.3 Anexo C – Folha de aprovação



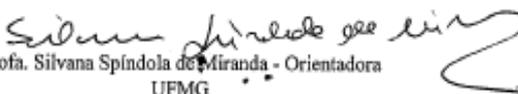
FOLHA DE APROVAÇÃO

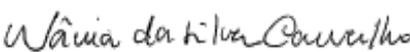
“Análise de Custo-Efetividade de Amplificação de Ácidos Nucleicos para o Diagnóstico da Tuberculose e Tuberculose Resistente por Meio do Teste Genotype®MTBDRplus”

VALÉRIA MARTINS SOARES

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL.

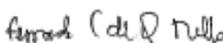
Aprovada em 28 de setembro de 2018, pela banca constituída pelos membros:

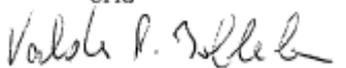

Prof. Silvana Spindola de Miranda - Orientadora
UFMG


Prof. Wania da Silva Carvalho - Coorientadora
UFMG


Prof. Enio Roberto Pietra Pedroso
UFMG


Prof. Cristiane Aparecida Menezes de Pádua
UFMG


Prof. Fernanda Carvalho de Queiroz Mello
UFRJ


Prof. Valdes Roberto Bollela
USP

Belo Horizonte, 28 de setembro de 2018.

8.4 Anexo D – Questionário clínico padronizado

Grupo de Pesquisa em Micobacterioses

Paciente (iniciais): __|__|__|__

Número prontuário: __|__|__|__|__|__|__|__|

Unidade: HOSPITAL JULIA KUBITSCHKEK

Número no estudo: __|__|__

TRIAGEM DE PACIENTES

INFORMAÇÕES PESSOAIS

Horário do início da entrevista:

Prontuário:

Data da entrevista:

Data de assinatura do termo de consentimento (TCLE):

Excluído: 2-() Não 1-() Sim → () Sem TCLE

Nome:

Data de Nascimento:

Nome da mãe:

Naturalidade:

Endereço:

Nº: Complemento:

Bairro: /Cidade: /Estado:

CEP: Telefone:

Caso tenha nascido em estado diferente da residência atual, ha quantos anos reside neste Município/Estado? anos

Sexo: () Masculino () Feminino

Estado civil: 1-() Solteiro(a) 2-() Casado(a) 3-() Junto/amigado(a) 4-() Divorciado(a)

5- () Desquitado (a)/separado(a) 6-() Viúvo(a) 7-() Outras 8-() IGN

Cor da pele: 1-() Branca 2-() Preta 3-() Amarela 4-() Parda 5-() Indígena 6-() IGN
(expressa pelo paciente)

8.4 Anexo D – Questionário clínico padronizado

Grupo de Pesquisa em Micobacterioses

Paciente (iniciais): __|__|__|__

Número prontuário: __|__|__|__|__|__|__|__|__|__|

Unidade: HOSPITAL JULIA KUBITSCHKEK

Número no estudo: __|__|__

Automóvel: 3-() IGN 2-() Não → 1-() Sim Quantidade:

Possui empregada mensalista em sua casa: 3-() IGN 2-() Não → 1-() Sim Quantidade:

Caso paciente ambulatorial, responder as questões 1 e 2 abaixo:

1. Por que você veio a unidade de saúde para esta consulta?

- 1-() Tosse 2-() Febre 3-() Expectoração (catarro) 4-() Hemoptóico/Hemoptise
5-() Perda de apetite 6-() Sudorese noturna 7-() Dispnéia (Falta de ar)
8-() Dor no peito 9-() Chiado no peito 10-() Alteração no raio X 11-() Cansaço (astenia)
12-() Outros →

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

- 1-() Decidiu sozinho 2-() Orientado por familiar 3-() Visita domiciliar
4-() Encaminhado por outro serviço de saúde (hosp, US, serviço privado), especificar ____
5-() Orientação na comunidade (varredura, campanhas educativas, reuniões do conselho local, jornais do bairro)
Outros:

Caso paciente hospitalizado, responder as questões 1 e 2 abaixo:

1. Qual a causa da internação?

Causas não médicas e Causas médicas:

- 1-() Morador de rua 2-() Alcoolista 3-() Drogadito 4-() Abandono familiar
5-() Paciente Psiquiátrico 6-() Decidiu sozinho 7-() Outras:
8-() Intolerância médica 9-() Hepatite medicamentosa 10-() Desnutrição
11-() Hemoptise 12-() Comorbidades 13-() Transplante 14-() TB extra pulmonar
15-() HIV 16-() TB Pleural 17-() Outras:

2. Como foi o encaminhamento para a internação?

- 1-() Posto de saúde 2-() UPA 3-() Hospital

8.4 Anexo D – Questionário clínico padronizado

Grupo de Pesquisa em Micobacterioses

Paciente (iniciais): __|__|__|__

Número prontuário: __|__|__|__|__|__|__|__|__|__

Unidade: HOSPITAL JULIA KUBITSCHKEK

Número no estudo: __|__|__

4-() Contato médico 5-() Outras:

Peso atual: kg **Altura:** cm **Peso habitual:** kg

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

Tempo	Perda importante de peso (%)	Perda Grave de Peso (%)
1 mês	5	>5
3 meses	7,5	>7,5
6 meses	10	>10

Tosse

3-() IGN 2-() Não 1-() Sim → Tempo: semanas

Expectoração

3-() IGN 2-() Não 1-() Sim → Tempo: semanas

Catarro com sangue

3-() IGN 2-() Não 1-() Sim → Tempo: semanas

Suor noturno

3-() IGN 2-() Não 1-() Sim → Tempo: semanas

Febre

3-() IGN 2-() Não 1-() Sim → Tempo: semanas

Perda de apetite

3-() IGN 2-() Não 1-() Sim → Tempo: semanas

Dispnéia

3-() IGN 2-() Não 1-() Sim → Tempo: semanas

8.4 Anexo D – Questionário clínico padronizado

Grupo de Pesquisa em Micobacterioses

Paciente (iniciais): __|__|__|__

Número prontuário: __|__|__|__|__|__|__|__|

Unidade: HOSPITAL JULIA KUBITSCHKEK

Número no estudo: __|__|__

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

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

3-()IGN 2-()Não 1-()Sim

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

3-()IGN 2-()Não 1-()Sim

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

3-()IGN 2-()Não 1-()Sim

Possui ou já possuiu chiado no peito: 3-()IGN 2-()Não 1-()Sim

Já acordou com falta de ar, chiado no peito ou tosse: 3-()IGN 2-()Não 1-()Sim

Coriza, coceira no nariz ou espirros frequentes: 3-()IGN 2-()Não 1-()Sim

HISTÓRICO DE TUBERCULOSE

Marca vacinal maior ou igual a 3 mm: 1-()sim 2-() não 3-() IGN

Tratamento anterior para TB: —————> 3-()IGN 2-()Não 1-()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

1-()IGN 2-()Pulmonar 3-()Extra-pulmonar 4-()Pulmonar + Extra pulmonar

4. Desfecho do tratamento

8.4 Anexo D – Questionário clínico padronizado

Grupo de Pesquisa em Micobacterioses

Paciente (iniciais): __|__|__|__

Número prontuário: __|__|__|__|__|__|__|__|

Unidade: HOSPITAL JULIA KUBITSCHK

Número no estudo: __|__|__

1-()IGN 2-()Cura 3-()Tto completo 4-()Abandono 5-()Falência

NOS ÚLTIMOS DOIS ANOS

Internação hospitalar: _____ → 3-() IGN 2-() Não 1-() Sim

Permanência em instituição prisional ou delegacia: _____ → 3-() IGN 2-() Não 1-() Sim

Permanência em casa de apoio (idoso, dependente química): _____ → 3-() IGN 2-() Não 1-() Sim

Contato com TB pulmonar positiva: _____ → 3-() IGN 2-() Não 1-() Sim

Contato com TB pulmonar resistente: _____ → 3-() IGN 2-() Não 1-() Sim

HÁBITOS

Tabagismo: _____ → 1-() IGN 2-() Jamais fumou 3-() Ex-fumante 4-() 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:

Consome bebidas alcoólicas:

1-() IGN 2-() Nunca consumiu 3-() Já consumiu 4-() Consome

Já sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida? _____ → 3-() IGN 2-() Não 1-() Sim

Recebeu críticas ao modo de beber? _____ → 3-() IGN 2-() Não 1-() Sim

Bebe pela manhã para diminuir o nervosismo ou ressaca? _____ → 3-() IGN 2-() Não 1-() Sim

Sente-se culpado pela maneira de beber? _____ → 3-() IGN 2-() Não 1-() Sim

Critério CAGE: _____ → 3-() IGN 2-() Negativo 1-() Positivo

HIV/SIDA

Exame realizado _____ → 3-() IGN 2-() Não 1-() Sim

Resultado _____ → 1-() Pendente 2-() Negativo 3-() Positivo

Ano do exame _____ →

Uso de anti-retroviral? _____ → 3-() IGN 2-() Não 1-() Sim _____ → Data do início:

ANÁLISE DE EXAMES

Soro coletado → 3-() IGN 2-() Não 1-() Sim

Número do soro →

Sangue coletado → 3-() IGN 2-() Não 1-() Sim

Número do sangue →

Prova tuberculínica realizada? → 3-() IGN 2-() Não 1-() Sim

Data de aplicação da prova tuberculínica →

Data de leitura →

Resultado da leitura: mm de endureção

Responsável pela leitura:

HIV/SIDA (caso tenha feito o exame após a triagem)

Exame realizado → 3-() IGN 2-() Não 1-() Sim

Resultado → 1-() Pendente 2-() Negativo 3-() Positivo

Data do exame →

Caso HIV positivo, responder (se paciente fez exame de sangue nos últimos 60 dias):

Valor de linfócitos totais presente no hemograma nos últimos 60 dias: mm³

Valor de CD4 presente no hemograma nos últimos 60 dias: células/mm³

Data da realização do exame

DD/MM/AA

Uso de anti-retroviral? 3-() IGN 2-() Não 1-() Sim → Data do início:

Grupo de Pesquisa em Micobacterioses

Paciente (iniciais): __|__|__|__

Número prontuário: __|__|__|__|__|__|

Unidade: HOSPITAL JÚLIA KUBITSCHKEK

Número no estudo: __|__|__

INFORMAÇÕES LABORATORIAIS- Diagnóstico

Nome do laboratório: LABORATÓRIO HOSPITAL JÚLIA KUBITSCHKEK

Escarro (1ª amostra)

Número da amostra:

Data da coleta do escarro:

Horário da coleta:

Data do recebimento no lab:

Horário do recebimento:

Aspecto do escarro: 1-() Saliva 2-() Muco purulento 3-() Sanguinolento 3-() Liquefeito

Tipo: 1-() LBA 2-() Lavado traqueal 3-() Espontâneo 4-() Induzido

Método: 1-() Ziehl 2-() Fluorescência

Data do resultado do BAAR:

Horário do resultado:

Resultado do BAAR:

3-() IGN 2-() Negativo 1-() Positivo

—————> 1-() 1+ 2-() 2+ 3-() 3+ 4-() 4+

5-() IGN

Responsável pela coleta:

Responsável pelo exame:

Escarro (2ª amostra)

Número da amostra:

Data da coleta do escarro:

Horário da coleta:

Data do recebimento no lab:

Horário do recebimento:

Aspecto do escarro: 1-() Saliva 2-() Muco purulento 3-() Sanguinolento 4-() Liquefeito

Tipo: 1-() LBA 2-() Lavado traqueal 3-() Espontâneo 4-() Induzido

Método: 1-() Ziehl 2-() Fluorescência

Data do resultado do BAAR:

Horário do resultado:

Resultado do BAAR:

3-() IGN 2-() Negativo 1-() Positivo

—————> 1-() 1+ 2-() 2+ 3-() 3+ 4-() 4+

5-() IGN

Grupo de Pesquisa em Micobacterioses

Paciente (iniciais): __|__|__|__

Unidade: HOSPITAL JÚLIA KUBITSCHKEK

Número prontuário: __|__|__|__|__|__|

Número no estudo: __|__|__

Responsável pela coleta:

Responsável pelo exame:

Diagnóstico:

Amostra: 1-()1ª amostra 2-()2ª amostra 3-()3ª amostra (caso na ausência das duas amostras) 4-()Pool

Outros tipos de amostras

Amostra utilizada_

Número da amostra:

1-()Aspirado brônquico

5-()Secreção linfonodal

2-()Líquido pleural

6-()Líquido peritoneal

3-()Líquido sinovial

7-()Tecido hepático

4-()Aspirado medula óssea

8-() Outros

Data da coleta da amostra:

Horário da coleta:

Data do recebimento no lab:

Horário do recebimento:

Data do resultado do BAAR:

Horário do resultado:

Resultado do BAAR:

3-()IGN 2-()Negativo 1-()Positivo

Responsável pela coleta:

Responsável pelo exame:

Diagnóstico:

Amostra: ()

Cultura (utilizado para escarro e outros tipos de amostra)

Método utilizado para cultura:

1-() MGIT 960 2-(X)LJ 3-()Ogawa 4-()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						
Horário do processamento						
Data do resultado						
Horário do resultado						
Responsável						
Resultado	()Neg ()1+ ()2+ ()3+ ___ colônias					

Grupo de Pesquisa em Micobacterioses

Paciente (iniciais): __|__|__|__

Número prontuário: __|__|__|__|__|__|__|__

Unidade: HOSPITAL JÚLIA KUBITSCHKEK

Número no estudo: __|__|__

	()contam.					
--	------------	------------	------------	------------	------------	------------

Identificação espécie: 1-()MTB 2-()MNT 3-()IGN 4-()NSA

Data do recebimento do resultado de cultura pelo médico:

Teste de sensibilidade:

1-() Realizado 2-() Não realizado 3-() Contaminado 4-() IGN

Nome do laboratório: FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS - FUNED

Método do teste: 1-()MGIT 960 2-()Proporções 3-()Rema 4-()Outro →

Data do recebimento do resultado de TSA pelo médico:

Teste de sensibilidade

	Triagem	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Nº da cepa						
Data do recebimento						
Horário do recebimento						
Data do resultado						
Horário do resultado						
Responsável						
Resultado	()Sensível ()Resistente					
Resistência (escrever o nº correspondente às drogas)						

Testes moleculares (diagnóstico de TB):

Grupo de Pesquisa em Micobacterioses

Paciente (iniciais): __|__|__|__

Unidade: HOSPITAL JÚLIA KUBITSCHKEK

Número prontuário: __|__|__|__|__|__|__|__|

Número no estudo: __|__|__

Cobas Taqman Mtb Test: 4-(X) Não realizado 3-() IGN 2-() Negativo 1-() Positivo

Caso realizado: Data da coleta:

Data do recebimento:

Data do resultado:

Gen Probe: 4-(X) Não realizado 3-() IGN 2-() Negativo 1-() Positivo

Caso realizado: Data da coleta:

Data do recebimento:

Data do resultado:

MtBQ – PCR Alert: 4-(X) Não realizado 3-() IGN 2-() Negativo 1-() Positivo

Caso realizado: Data da coleta:

Data do recebimento:

Data do resultado:

Detect TB: 4-(X) Não realizado 3-() IGN 2-() Negativo 1-() Positivo

Caso realizado: Data da coleta:

Data do recebimento:

Data do resultado:

Outro 4-(X) Não realizado 3-() IGN 2-() Negativo 1-() Positivo

Caso realizado: Data da coleta:

Data do recebimento:

Data do resultado:

Testes moleculares de resistência:

GenXpert : 1-()Negativo 2-()Positivo → 1-() Rif Sensível 2-() Rif Resistente

MDRTBplus (Fita hain): Marcar com um X a reprodução da fita:

Control of the conjugate -	
Amplification control -	
Amplification control MTBC -	
Control <i>rpoB</i> -	
<i>rpoB</i> Wild type 1 -	
<i>rpoB</i> Wild type 2 -	
<i>rpoB</i> Wild type 3 -	
<i>rpoB</i> Wild type 4 -	
<i>rpoB</i> Wild type 5 -	
<i>rpoB</i> Mut D516V -	
<i>rpoB</i> Mut H526Y -	
<i>rpoB</i> Mut H526D -	
<i>rpoB</i> Mut S531L -	
Control <i>katG</i> -	
<i>katG</i> wild type -	
<i>katG</i> S315T1 (ACC) -	
<i>katG</i> S315T2 (ACA) -	

Grupo de Pesquisa em Micobacterioses

Paciente (iniciais): __|__|__|__

Unidade: HOSPITAL JÚLIA KUBITSCHek

Número prontuário: __|__|__|__|__|__|

Número no estudo: __|__|__

Interpretação:

Isoniazida: () Sensível () Resistente

Rifampicina: () Sensível () Resistente

DESFECHO

1-() Provável TB

2-() Provável TB resistente

3-() Não TB

CONDUTA A SER UTILIZADA

Exames:

1-() BAAR 2 amostras

2-() Raio X de tórax

3-() BAAR + Raio X de tórax

4-() BAAR + cultura

5-() BAAR + cultura + Raio X de tórax

6-() Outro

Outras condutas

Horário do fim da entrevista:

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 →

Cavitação → 3-() IGN 2-() Não 1-() Sim

Padrão:

1-() Típico (alta probabilidade)

2-() Compatível (média probabilidade)

3-() Atípico (baixa probabilidade} → 1-() TB inativa sequela 2-() Outra doença

3-() Normal

() Outros Exames:

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

1-() Doença renal crônica

2-() Doenças hepáticas

3-() Alcoolismo

4-() Uso de corticoides

5-() Neoplasia maligna

6-() Transplante de órgãos

7-() Diabetes Tipo II

8-() Silicose Pulmonar

9-() DPOC

10-() Doença Pulmonar difusa

11-() Sem comorbidades

12-() Outra →

Grupo de Pesquisa em Micobacterioses

Paciente (iniciais): __|__|__|__

Unidade: HOSPITAL JULIA KUBITSCHEK

Número prontuário: __|__|__|__|__|__|

Número no estudo: __|__|__

DIAGNÓSTICO MEDICO

1-() TB pulmonar

2-() TB extra-pulmonar

3-() TB pulmonar-extra

4-() Não TB

5-() IGN

Foi realizado teste de sensibilidade?

1-() Não

2-() Sim → 1-() Paciente trouxe resultado de fora Data do teste:

Resultado do teste:

2-() Realizado no local de atendimento

Tratamento prescrito para TB → 3-() IGN 2-() Não 1-() Sim

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

1. Data do início do tratamento →

2. Data do término do tratamento:

3. Fármacos utilizados → 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

14-() Outros:

Data da consulta:

Grupo de Pesquisa em Micobacterioses

Unidade: HOSPITAL JULIA KUBITSCHEK

Avaliado por

Paciente (iniciais): __|__|__|__

Número prontuário: __|__|__|__|__|__|

Número no estudo: __|__|__

SEGUIMENTO CLÍNICO (Dois meses após início)

Realizado seguimento clínico: 2-() Não → Motivo:

1-() Sim

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

Data da avaliação do seguimento:

Seguimento clínico: 1-() UBS 2-() Hospital de referência 3-() Ambulatório de referência

Reação adversa dos medicamentos anti-TB 3-(~~)~~IGN 2-() Não 1-() Sim

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

1. Quais as **maiores** reações adversas → 1-() Exantema 2-() Confusão mental

3-() Icterícia 4-() Hepatotoxicidade 5-() Vertigem/Nistágmo 6-() Hipoacusia

7-() Psicose 8-() Encefalopatia 9-() Crise convulsiva 10-() Neurite óptica

11-() Plaquetopenia/Leucopenia/Eosinofilia 12-() Anemia hemolítica/Vasculite

13-() Choque/Púrpura 14-() Nefrite intersticial 15-() Rabdomiolise/Insuficiência renal

2. Quais as **menores** reações adversas → 1-() Prurido 2-() Anorexia

3-() Náuseas/Vômitos 4-() Dor abdominal 5-() Dor articular

6-() Neurite periférica 7-() Euforia 8-() Ansiedade 9-() Cefaléia

10-() Insônia/Sonolência 11-() Acne 12-() Hiperuricemia 13-() Febre

14-() Hipotensão ortostática 15-() Ginecomastia

Interrupção do tratamento? 3-() IGN 2-() Não 1-() Sim

Mudança de esquema de tratamento para TB → 3-() IGN 2-() Não 1-() Sim

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

1-Data da mudança →

Unidade: HOSPITAL JULIA KUBITSCHKEK

2. Fármacos utilizados ~~1-()~~ 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 14- Outros:

3. Motivo ~~1-()~~ 1- Reação adversa 2-() Interação medicamentosa

3-() Falência 4-() Outro:

AVALIAÇÃO CLÍNICA

Tosse ~~1-()~~ 1- 3-() IGN 2-() Não 1-() Sim

Peso atual: kg

Febre ~~1-()~~ 1- 3-() IGN 2-() Não 1-() Sim

Expectoração ~~1-()~~ 1- 3-() IGN 2-() Não 1-() Sim

Outros sintomas

Alterações evolutivas nos sinais e sintomas? ~~1-()~~ 1- 3-() IGN 2-() Não 1-() Sim

Avaliação clínica ~~1-()~~ 1- Melhora 2-() Piora 3-() Inalterada

Escarro

Número da amostra:

Data da coleta do escarro:

Horário da coleta:

Data do recebimento no lab:

Horário do recebimento:

Aspecto do escarro: 1-() Saliva 2-() Muco purulento 3-() Sanguinolento 4-() Liquefeito

Tipo: 1-() Espontâneo 2-() Induzido

Método: 1-() Ziehl 2-() Fluorescência

Grupo de Pesquisa em Micobacterioses

Paciente (iniciais): __|__|__|__

Unidade: HOSPITAL JULIA KUBITSCHEK

Número prontuário: __|__|__|__|__|__|__|__|

Número no estudo: __|__|__

Data do resultado do BAAR:

Resultado do BAAR:

3-()IGN 2-()Negativo 1-()Positivo → 1-()1+ 2-()2+ 3-()3+ 4-()4+
5-()IGN

Outros tipos de amostras

Amostra utilizada:

Número da amostra:

1-()Aspirado brônquico

2-()Secreção linfonodal

3-()Líquido pleural

4-()Líquido peritoneal

5-()Líquido sinovial

6-()Tecido hepático

7-()Aspirado medula óssea

8-() Outros

Data da coleta da amostra:

Horário da coleta:

Data do recebimento no lab:

Horário do recebimento:

Data do resultado do BAAR:

Resultado do BAAR:

3-()IGN 2-()Negativo 1-()Positivo

RAIO X DE TÓRAX

Data do RX →

DD/MM/AA

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

1-()Melhora 2-()Piora 3-() Inalterado

Houve óbito → 1-()IGN 2-()Não 1-()Sim → Data:

Observações: