UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ANTÔNIO AUGUSTO SOARES DA FONSECA

MODELO PREDITIVO PARA O DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE PULMONAR EM SINTOMÁTICOS RESPIRATÓRIOS

São Luís
2008

Livros Grátis

http://www.livrosgratis.com.br

Milhares de livros grátis para download.

ANTÔNIO AUGUSTO SOARES DA FONSECA

MODELO PREDITIVO PARA O DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE PULMONAR EM SINTOMÁTICOS RESPIRATÓRIOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Mestrado da Universidade Federal do Maranhão, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof.ª Drª. Alcione Miranda dos Santos
Co-orientadora: Prof.ª Drª. Maria do Rosário da Silva Ramos

São Luís
2008

Fonseca, Antônio Augusto Soares da

Modelo preditivo para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em sintomáticos respiratórios. / Antônio Augusto Soares da Fonseca. – São Luís, 2007.

54f.

Orientador: Prof.ª Drª. Alcione Miranda dos Santos

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal do Maranhão, 2008.

1. Tuberculose pulmonar – Diagnóstico. I. Título.

CDU 616.24 – 002.5

ANTÔNIO AUGUSTO SOARES DA FONSECA

MODELO PREDITIVO PARA O DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE PULMONAR EM SINTOMÁTICOS RESPIRATÓRIOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Mestrado da Universidade Federal do Maranhão, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

_____
Prof.ª Drª. Alcione Miranda dos Santos (Orientadora)
Universidade Federal do Maranhão

_____
Prof.ª Drª. Maria do Rosário da Silva Ramos (Co-orientadora)
Universidade Federal do Maranhão

_____
Prof.ª Drª. Eanes Delgado Barros Pereira
Universidade Federal do Ceará

_____
Prof. Dr. Alcimar Nunes Pinheiro
Universidade Federal do Maranhão

_____
Prof. Dr. Antonio Augusto Moura da Silva
Universidade Federal do Maranhão

Para Rodrigo, meu filho, minha grande razão de viver.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao meu Deus, razão de tudo.

Ao meu pai Durval Soares da Fonseca em especial, que, mesmo não estando mais entre nós, foi um grande incentivador de tudo o que me propunha a fazer para a minha vida profissional.

À minha mãe Maria Thereza Soares da Fonseca, que sempre me mostrou o valor da educação.

À minha companheira Samira Simas de Sousa, pela força e companheirismo nos momentos mais difíceis.

Ao meu filho Rodrigo Arruda Valente Soares da Fonseca, que com seu espírito de criança se transformou na minha grande fonte inspiradora.

A todos os meus familiares pela força e incentivo.

Aos meus irmãos de alma José de Ribamar Rodrigues Calixto e Palmério de Brito Pacheco, pelo apoio e sugestões no transcurso do estudo.

À Profª. Drª. Alcione Miranda dos Santos, que, com experiência e carinho, conduziu a orientação deste trabalho, pela paciência e principalmente pelo entusiasmo.

À Profª. Drª. Maria do Rosário da Silva Ramos Costa, pela sua fundamental colaboração na condução deste trabalho, minha profunda gratidão.

Aos colegas do curso, que, ao longo desta jornada, souberam ser amigos leais.

Agradeço especialmente a Wesley Batista de Paula que me ajudou no processamento dos dados e a Raul Campos Silva pela colaboração no abstract.

A todos os funcionários do setor ambulatorial do Hospital Getúlio Vargas que souberam entender a importância do trabalho.

A todos os professores do Mestrado em Ciências da Saúde.

À FAPEMA pelo financiamento deste trabalho.

“O real não está na entrada nem na partida, ele se dispõe para nós é no momento da travessia.”

Guimarães Rosa

RESUMO

Introdução: A tuberculose pulmonar (TBP) permanece como um problema de saúde pública e de relevância mundial. A necessidade de métodos diagnósticos rápidos e sensíveis é um dos grandes desafios para o estabelecimento de um controle efetivo da infecção. **Objetivo:** Determinar um modelo preditivo para apoiar a tomada de decisões relativas ao diagnóstico de TBP, usando dados clínicos disponíveis no ato da consulta, nos sintomáticos respiratórios atendidos em uma Unidade de Saúde do município de São Luís–MA. **Casuística e Métodos:** Estudo transversal, observacional e analítico em 108 pacientes sintomáticos respiratórios atendidos em um ambulatório de referência para TB. Os pacientes com suspeita de TBP incluídos no estudo responderam a um questionário para caracterização das variáveis demográficas, dos sintomas respiratórios e dos fatores de risco. O diagnóstico presuntivo da TBP fez-se através de dados da história clínica e achados radiológicos; a confirmação do diagnóstico foi obtida através da baciloscopia e/ou cultura. Usando o modelo de regressão logística univariada, os coeficientes de cada variável independente, o risco relativo e seus limites de confiança foram estimados primeiramente. Para a construção do modelo prediivo, uma regressão logística multivariada contendo todas as variáveis selecionadas que puderam ser relacionadas à TB ativa foi usada. A sensibilidade, especificidade e acurácia, derivadas do modelo logístico multivariado da regressão, foram usadas para medir a associação de probabilidades preditas e verificar a habilidade do modelo de predizer o resultado. Uma curva (ROC) também foi construída. Para validar o modelo, foram utilizados os dados que não tinham sido usados para gerar o modelo. Os dados foram analisados usando o pacote estatístico Stata, versão 9.0. O nível de significância foi de 5%. **Resultados:** Dos 108 pacientes com suspeita de TBP, 41 eram TBP ativa, correspondendo a uma incidência de 37,96%. O modelo preditivo proposto incluiu como variáveis preditoras: idade, sexo, febre, dor torácica, perda de peso, contato com TB e encarcerado. O modelo preditivo, após a validação, apresentou uma acurácia de 85,00 %, sensibilidade de 75,00 % e especificidade de 91,67 %. **Conclusão:** O modelo obteve boa acurácia, com concordância entre o predito e o observado, podendo ser uma ferramenta útil para otimização de testes mais caros, e evitar custos de tratamento de anti-TB desnecessários.

Palavras-chave: Tuberculose pulmonar. Diagnóstico. Modelo logístico.

ABSTRACT

Introduction: Pulmonary tuberculosis (TBP) remains a worldwide relevance public health problem. The need for fast and sensible methods of diagnosis is one of the great challenges for the establishment of an effective control of the infection. **Objective**: To determine a predictive model to support decisions related to the TB diagnosis, using clinic data available in the consultation moment, in the respiratory symptomatics seen in a Health Unit in the municipality of São Luís- MA. **Casuistic and Methods**: Transversal observational and analytical study was carried on 108 respiratory symptomatic outpatients. The patients on suspicion of having TB, included in the study, answered a questionary for the characterization of demographic variables, respiratory symptons and risk factors. The presumptive diagnosis of TB was obtained from the clinic historic and on radiologic findings. The diagnosis confirmation was done through bacilloscopy and/or culture. Using the univariate logistic regression model, the coefficients of each independent variable, the relative risk and its confidence limits were first estimated. For the construction of the predictive model, a multivariate logistic regression containing all the selected variables that might be related to active TB was used as the starting point. Sensitivity, specificity and accuracy, derived from the multivariate logistic regression model, were used to measure the association of predicted probabilities and to check the ability of the model to predict outcome. A receiver-operating characteristic (ROC) curve also was constructed. To validate the model, we applied it to data that had not been used to generate the model. Data were analyzed using the Stata statistical package, version 9.0. P values <0.05 were considered to be significant. **Results:** From 108 patients on suspicion of TB, 41 were active TB, corresponding with an incidence of 37,96 %. The predictive model proposed included as predictive variables: age, sex, fever, thoracic pain, contact with TB and incarcerated. The predictive model proposed, after validation, showed accuracy of 85%, sensitivity of 75% and specificity of 91,67 %. **Conclusion:** The model presented good accuracy, with correspondence among the predicted and the observed, being able to become a useful tool on the optimization of more expensive tests and on avoiding unnecessary costs on anti-TB treatments.

Keywords**:** Tuberculosis. Pulmonary**.** Diagnosis. Logistic Models.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1 – Características demográficas dos sintomáticos respiratórios atendidos no Hospital Getúlio Vargas no período de abril de 2006 a janeiro 2007 29

Tabela 2 – Fatores de risco para TBP em sintomáticos respiratórios atendidos no Hospital Getúlio Vargas no período de abril de 2006 a janeiro 2007 30

Tabela 3 – Sinais e sintomas referidos pelos sintomáticos respiratórios atendidos no Hospital Getúlio Vargas no período de abril de 2006 a janeiro 2007 31

Tabela 4 – Resultado do teste tuberculínico dos sintomáticos respiratórios atendidos no Hospital Getúlio Vargas no período de abril de 2006 a janeiro 2007 32

Tabela 5 – Resultado de exames realizados para confirmação diagnóstica dos sintomáticos respiratórios atendidos no Hospital Getúlio Vargas no período de abril de 2006 a janeiro 2007 33

Tabela 6 – Modelo Logístico Multivariado final..... 34

Tabela 7 – Resultados da validação do modelo final 35

Figura 1 – Curva ROC para o modelo logístico multivariado final. 35

LISTA DE SIGLAS

BAAR	–	Bacilo álcool-ácido resistente
BCG	–	Bacilo Calmette-Guerin
CDC	–	Centers for Disease Control and Prevention-EUA
HIV	–	Human Immunodeficiency Virus
IC	–	Intervalo de Confiança
OMS	–	Organização Mundial da Saúde
PPD	–	Derivado Protéico Purificado
PNCT	–	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
ROC	–	Receive Operation Curve
RR	–	Risk Ratios
SIDA	–	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
TB	–	Tuberculose
TBP	–	Tuberculose Pulmonar
TCT	–	Tomografia Computadorizada do Tórax
TPP	–	Tuberculose Pulmonar Paucibacilar
UFMA	–	Universidade Federal do Maranhão

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 11
2 OBJETIVOS 15
2.1 Objetivo geral 15
2.2 Objetivos específicos 15
3 REFERENCIAL TEÓRICO 16
3.1 Tuberculose pulmonar 16
3.2 Co-infecção HIV e TB 18
3.3 Manifestações clínicas da TB pulmonar 18
3.4 Métodos diagnósticos em TB pulmonar 19
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS 24
4.1 Casuística 24
4.1.1 Critérios de inclusão 24
4.1.2 Critérios de não inclusão 24
4.1.3 Aspectos Éticos 24
4.2 Metodologia 25
4.2.1 Desenho do estudo 25
4.2.2 Local do estudo 25
4.2.3 Coleta de dados 25
4.2.4 Critérios Diagnósticos de Tuberculose Pulmonar 25
4.2.5 Diagnóstico de Infecção pelo HIV 26
4.2.6 Processamento dos Dados 27
4.2.7 Análise estatística 27
4 RESULTADOS 29
5 DISCUSSÃO 36
6 CONCLUSÃO 40
REFERÊNCIAS 41
ANEXOS 46

1 INTRODUÇÃO

A Tuberculose (TB), desde a Antigüidade, permanece entre as doenças infecto-contagiosas que mais acometem a humanidade. Cerca de um século após a identificação do bacilo *Mycobacterium tuberculosis* e de aproximadamente 50 anos após a descoberta de um tratamento medicamentoso específico e eficiente, a TB permanece como um problema de saúde pública e de relevância mundial.

Desde 1993, a Organização Mundial de Saúde (OMS) considera a TB como uma emergência mundial; contudo, estima-se que uma morte a cada dez segundos, ou que aproximadamente dois milhões de óbitos no mundo anualmente são atribuídos à TB, sendo 350.000 associados com a AIDS. O número anual de novos casos de tuberculose é estimado em cerca de 8,7 milhões, sendo que 80% concentrados em 22 países, entre eles o Brasil com 116 mil (HIJJAR et al., 2001). No Brasil, no ano de 1999, houve uma incidência de 40.5/100mil habitantes, no Estado do Maranhão com 2.613 casos notificados de tuberculose sua incidência foi de 48,2/100mil na população (RUFFINO-NETTO, 2001).

No ano de 2005, a região nordeste apresentou a maior incidência do país, com 48,7/100 mil habitantes. Entre os Estados nordestinos, o Maranhão apresentou a quinta maior incidência com 44,3/100 mil habitantes (BRASIL, 2007a). Na ilha de São Luís, que é composta pelos municípios de São Luís, Paço de Lumiar, Raposa e São José de Ribamar, no mesmo ano foram notificados 838 casos novos, correspondendo ao coeficiente de incidência de 59,4/100 mil habitantes (BRASIL, 2007b).

O município de São Luís é considerado hiperendêmico em tuberculose, por concentrar o maior número de casos de todo o estado do Maranhão, e por isso foi eleito prioritário para as ações de controle de agravo pelo Ministério da Saúde desde 1999, quando se deu o lançamento do Plano Nacional de Controle da Tuberculose (SOUSA; MEDEIROS, 2004).

A TB pode acometer diferentes sítios do organismo humano, porém o pulmão é o órgão mais freqüentemente envolvido. A importância da doença pulmonar decorre da forma de transmissão da TB, que ocorre por via aérea e é inter-humana, através da inalação do agente causador, eliminado no meio ambiente pelo doente com tuberculose pulmonar (TBP).

O diagnóstico de TBP baseia-se nos seguintes fatores: apresentação clínica, achados radiológicos-telerradiografia de tórax e tomografia computadorizada de tórax, teste tuberculínico, exames bacteriológicos (baciloscopia e cultura para micobactérias) e testes semi-automatizados, radiométricos ou não (BETHLEM et al., 1995).

O Centro para Controle de Doenças (1994) dos EUA consideram as técnicas atuais para o diagnóstico de TB lentas e sem sensibilidade e especificidade ideais. Apesar disso, a II Diretrizes Brasileiras para a Tuberculose em 2004 reconheceu a pesquisa bacteriológica como método prioritário quer para o diagnóstico, quer para o controle da tuberculose. Entretanto, esta técnica carece de sensibilidade, que oscila entre 20% a 70% em média, quando o escarro é meticulosamente preparado e examinado, sendo de 55%, em pacientes com cultura positiva (ABER et al., 1980; GEBRE et al., 1995).

A cultura para o bacilo da TB é um método mais sensível, pois detecta 70% a 89% dos casos, em média 80%, e permite a identificação posterior da espécie através de testes bioquímicos ou sondas genéticas (SCHIRM; OOSTENDORP; MULDER, 1995). A limitação deste método reside no tempo necessário, visto que o resultado da cultura fica disponível apenas de três a oito semanas após a coleta do material respiratório (CONSENSO BRASILEIRO DE TUBERCULOSE, 2004).

Diante das limitações dos métodos bacteriológicos tradicionais para o diagnóstico de TB, cabe ao médico, ao deparar-se com casos suspeitos de tuberculose pulmonar com baciloscopia de escarro negativo, iniciar tratamento anti-TB de forma não comprovada bacteriologicamente ou aguardar durante semanas pelo resultado da cultura para micobactéria.

Morrone (2005)**,** devido à baixa sensibilidade da baciloscopia, enfatiza que a radiologia do tórax seja o principal método diagnóstico para triagem dos sintomáticos respiratórios, desmistificando os custos em relação ao bacteriológico, pois correspondem a menos de 2% nas unidades que tratam de tuberculose.

Convém ressaltar que novos testes diagnósticos encontram limitações para a sua implementação na rotina, muitas vezes em decorrência dos custos envolvidos. No Brasil, cerca de 24,9% dos pacientes adultos são tratados sem confirmação para TB pulmonar, com base apenas no quadro clínico-radiológico (HIJAR; OLIVEIRA; TEIXEIRA, 2001).

O diagnóstico precoce da TB é importante para que a resposta terapêutica ao uso de antimicrobianos seja satisfatória, principalmente nos pacientes imunossuprimidos, como aqueles co-infectados pelo HIV, que apresentam elevados riscos de infecção e adoecimento, mesmo quando expostos a pacientes com TBP e baciloscopia negativa/cultura positiva. Neste grupo, o tratamento medicamentoso precoce resulta em menor morbi/mortalidade (CHAISSON et al., 1987; HANDWERGER et al., 1987; BARNES et al., 1988; PITCHENIK; FERTEL; BLOCH, 1988). Ademais, o diagnóstico precoce da TBP interrompe o ciclo de transmissão da doença e auxilia, portanto, no controle da endemia (OMS, 1983; OPS, 1993).

Reconhecendo que a estimativa da magnitude e tendência do problema tuberculose é essencial para a boa administração e avaliação dos programas de controle, mais do que nunca é altamente recomendável e oportuna a realização de estudo e análise que auxiliem na melhor definição de variáveis e parâmetros com o objetivo de se estabelecer um modelo mais próximo da realidade brasileira. Somente assim se poderá comparar os dados dos programas de controle com as estimativas e, conseqüentemente, dimensionar sua cobertura. Recomenda-se ainda a busca ativa de sintomáticos respiratórios na população geral e a realização de estudos com o objetivo de diferenciar a proporção de sintomáticos na população em distintas situações e áreas do Brasil (CONSENSO BRASILEIRO DE TUBERCULOSE, 2004).

Neste contexto, emerge a possibilidade de um estudo de modelos preditivos compostos por variáveis clínicas. Os modelos preditivos, com base nas características clínicas, podem identificar probabilidades pré-testes distintas e, conseqüentemente, grupos cujos valores preditivos dos novos testes terão maior impacto na condução dos casos. Estes dados, portanto, podem ser utilizados na identificação de subgrupos de pacientes nos quais novos testes mais sofisticados deverão ser aplicados prioritariamente (MELLO, 2001).

Vários estudos foram realizados na tentativa de estabelecimento de fluxogramas para a investigação de casos de TB e para a criação de modelos de predição do seu diagnóstico (EL-SOLH, 1999; MELO 2001; SANTOS, 2003). Contudo, foram formulados com diferentes metodologias e aplicados em diferentes populações, incluindo diferentes variáveis, sinalizando que cada população demanda a elaboração e a validação de modelos apropriados às suas características sócio-epidemiológicas.

Atualmente, diversas ferramentas têm sido propostas para auxílio no diagnóstico da TB, a REDE TB (INSTITUTO MILÊNIO REDE TB, 2005, p. 67), em parceria com Professores da Escola Politécnica e do Instituto de Doenças do Tórax da Universidade Federal do Rio Janeiro, desenvolveu um sistema de inteligência artificial que apoiará o diagnóstico da TB pulmonar em pacientes de locais onde não há exames laboratoriais tradicionais disponíveis.

O sistema processa as informações coletadas do paciente e, antes mesmo de os resultados, demorados e nem sempre precisos, dos exames laboratoriais ficarem prontos, é possível detectar se esse paciente tem a doença ou não. O sistema proposto não substitui o médico, apenas apóia o diagnóstico e possibilita agilizar o tratamento, ou seja, se o médico suspeita que o paciente tenha TB, as informações são inseridas no programa e este apresenta a probabilidade de o paciente estar com a doença. Outra vantagem é que o programa alerta para

o caso de o paciente estar inserido em um grupo de alto risco, ainda que não tenha adquirido a TB, pois o banco de dados posiciona cada paciente na faixa de risco de contaminação (REDE TB - INSTITUTO MILÊNIO REDE TB, 2005, p. 67).

Diante do exposto, estabeleceu-se a proposta de utilização de modelos estatísticos para a elaboração de instrumentos de predição de TBP para a população de sintomáticos respiratórios atendidos em uma Unidade de Saúde do Município de São Luís. Para estabelecimento do referido modelo, considerou-se história clínica destes possíveis casos de TBP, visando obter um instrumento de fácil aplicação e de baixo custo.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Determinar um modelo preditivo para apoiar a tomada de decisões relativas ao diagnóstico de tuberculose pulmonar, usando dados clínicos disponíveis no ato da consulta, para a população de sintomáticos respiratórios atendidos em uma Unidade de Saúde do Município de São Luís – MA.

2.2 Objetivos específicos

Caracterizar a amostra em estudo com relação aos achados clínico-radiológicos

Verificar os fatores de risco associados ao diagnóstico de TB pulmonar na amostra estudada.

Analisar a acurácia e valores preditivos negativos e positivos do modelo preditivo clínico para o diagnóstico de TB pulmonar.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

Os pressupostos teóricos da pesquisa serão expostos a partir da tuberculose pulmonar seguindo pela abordagem sobre a co-infecção HIV e TB, manifestações clínicas da TB pulmonar e finalizando com métodos diagnósticos em TB pulmonar.

3.1 Tuberculose pulmonar

A tuberculose é uma doença contagiosa, causada por um microorganismo denominado *Mycobacterium tuberculosis*, também chamado de bacilo de Koch em homenagem a Robert Koch. Pode acometer vários órgãos, sendo o pulmão o mais freqüente tanto em adultos quanto em crianças. É transmitida de pessoa a pessoa através do ar, por meio de gotículas contendo os bacilos expelidos por um doente com tuberculose pulmonar ao tossir, falar, expectorar e espirrar. Basta um individuo sadio inalar uma pequena quantidade dos bacilos para provocar a infecção tuberculosa e ter o risco de desenvolver a doença. Cada pessoa com doença ativa é capaz de infectar de 10 a 15 pessoas a cada ano, sendo que uma ou duas adquirem a doença, porém as que não adoecem não transmitem o bacilo (CASTILLO; JIMENEZ, 1982; HERRERA; CONTRERA, 1982). Um terço da população mundial está infectada atualmente e destes 5 a 10 % vão se tornar doentes em algum momento da vida (OMS, 2007).

A propagação da tuberculose pulmonar está intimamente ligada às condições de vida da população. Áreas de grande concentração humana com precários serviços de infra-estrutura urbana, como saneamento básico e moradia, onde coexistem a fome e a miséria, estão sujeitas à maior disseminação. Por isto, a sua incidência é mais elevada em países subdesenvolvidos e em periferias das grandes cidades.

Então, após a transmissão do bacilo de Koch pela via inalatória, cinco situações podem ocorrer:

a) o indivíduo, através de suas defesas, elimina o bacilo;

b) a bactéria se desenvolve, mas não causa a doença;

c) a tuberculose se desenvolve, causando a doença – chamada de tuberculose primária;

d) a doença é ativada vários anos depois – chamada de tuberculose pós-primária (por reativação endógena).

e) a ativação da doença a partir de um novo contágio que ocorre, usualmente, por um germe mais virulento (reativação exógena) – tuberculose primária.

Portanto, sob o ponto de vista patogênico, a tuberculose pulmonar pode ser dividida em primária (primo-infecção) e secundária (CAPELLOZI, 2000, p. 320). A forma primária é a que ocorre em indivíduos que ainda não tiveram contato com o bacilo, sendo, portanto, mais comum em crianças. A forma secundária desenvolve-se a partir de uma nova infecção ou da reativação de bacilos latentes.

Na primoinfecção, o *Mycobacterium tuberculosis* inalado atinge os alvéolos, onde ocorre um processo inflamatório inicial, mediado por neutrófilos polimorfonucleares e macrófagos alveolares, e a formação de um nódulo exudativo. Se esse primeiro mecanismo de defesa não for suficiente para conter o avanço do bacilo, a fração lipídica e a tuberculoproteína do bacilo combinam-se aos receptores Fc dos macrófagos, tornando-os ativados e capazes de apresentar os antígenos do microorganismo aos linfócitos T no tecido linfóide associado aos brônquios. Nestes, os macrófagos ativados passam a secretar principalmente três tipos de citocinas: quimiotáxicas (p.ex: leucotrieno B4 e interleucina 1), interferon e fator de crescimento de fibroblastos, constituindo-se assim uma reação de hipersensibilidade. Os macrófagos ativados voltam aos alvéolos, aglomeram-se ao redor dos bacilos, transformando-se em células epitelióides onde clones de células T formam um manguito periférico ao redor destas. Terminada a sua função fagocítica, as células epitelióides se agrupam e originam as células gigantes multinucleadas. Essa reação produtiva constitui o granuloma, cuja função básica é a de barreira à disseminação do bacilo a outros locais de tecido normal. O conjunto de granulomas formados recebe o nome de nódulo de Ghon. Ao conjunto de nódulo de Ghon, linfangite e linfadenite, dá-se o nome de complexo primário da tuberculose que, dependendo do número e da virulência dos bacilos e do grau de hipersensibilade e resistência do hospedeiro, pode evoluir para cura ou para doença.

A doença primária evolui a partir do foco pulmonar (processo pneumônico parenquimatoso) ou, com maior freqüência, do foco ganglionar. Esses gânglios podem fistulizar-se para um brônquio adjacente e determinar a disseminação broncogênica da tuberculose. Com a expansão das lesões destrutivas, os bacilos atingem os vasos sanguíneos e disseminam-se para o pulmão e outros órgãos.

A lesão inicial parenquimatosa ou uma nova infecção origina a necrose central, liquefação e eliminação do material por um brônquio de drenagem com a formação da cavitação. A partir da cavitação, os bacilos disseminam-se pelo pulmão por via brônquica (disseminação broncogênica) e, tal como na forma progressiva da infância, por via hematogênica (tuberculose miliar).

3.2 Co-Infecção HIV e TB

O HIV (human immunodeficiency vírus) e TB dão forma a uma combinação letal, em que um apressa o processo do outro. O HIV enfraquece o sistema imune do indivíduo infectado e, em função disso, alguém com HIV-positivo e infectado pelos bacilos da tuberculose é muitas vezes mais provável se tornar doentes com TB do que a população em geral infectada com bacilos da TB que é HIV-negativo (SELWYN, 1989; LUCAS; NELSON, 1994; OMS, 2007). Contudo, os significativos avanços terapêuticos com os novos antivirais permitiram, sobretudo, a reconstituição da imunidade, resultando em sobrevida maior e melhores desfechos nos tratamentos das doenças infecciosas (DALCOLMO, 2000). Mesmo assim, a TB continua sendo uma das principais causas de morte entre as pessoas que são HIV-positivas.

Segundo dados da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde em 2003, o coeficiente de incidência AIDS/TB foi de 18% e de 8% quando TB/AIDS. Estimativas da OMS para 1997, indicaram que, entre os 640.000 casos novos de TB, cerca de 8% dos casos, apresentavam a co-infecção pelo HIV (DYE et al., 1999). No Maranhão, no ano de 2003, a co-infecção TB/HIV foi de 2,3% nos municípios prioritários (BRASIL, 2005).

3.3 Manifestações clínicas da TB pulmonar

Os achados clínicos não são exclusivos da tuberculose, podendo estar presentes em qualquer doença pulmonar de evolução crônica ou subaguda, ou mesmo em doenças sistêmicas com repercussão pulmonar (CONSENSO BRASILEIRO DE TUBERCULOSE, 1997; SMALL, FUJIWARA, 2001).

As manifestações clínicas da tuberculose são completamente variáveis e depende de fatores relacionados ao hospedeiro: idade, status imune, coexistência de doenças e imunização com bacilo Calmette-Guerin (BCG); e à *Mycobacterium tuberculosis*: virulência do organismo e predileção por tecidos específicos (ATS, 2000).

Em cerca de 85% dos casos, a tuberculose atinge os pulmões, podendo, entretanto, se localizar em outras partes do organismo: rins, ossos e meninges, dentre outras, em função das quais se expressará clinicamente (BRASIL, 2006). Este percentual é substancialmente diferente entre as pessoas com infecção por HIV, que determina aumento das formas extrapulmonar (HOPEWELL, 1994; ATS, 2000).

A repercussão clínica da tuberculose pode ser de ordem sistêmica ou relacionada ao órgão comprometido. Dos efeitos sistêmicos, a febre de intensidade baixa e de caráter vespertino é a mais comumente quantificada e sua freqüência, observada em pacientes com tuberculose, varia de 37 a 80% (ARANGO; BREWIN 1978; KIBLAWI; MURRAY, 1981). Em estudo feito por Job et al. (1986), foi observado em uma amostra de 50 pacientes com diagnóstico de tuberculose pulmonar ativa que 37 destes apresentavam febre (74%). Perda de peso, perda do apetite, fraqueza, sudorese noturna e mal-estar são também comuns, mas é mais difícil de quantificar e podem estar relacionados com doenças coexistentes (ATS, 2000).

Dos sintomas pulmonares, a tosse é o mais freqüente. No início da doença apresenta-se improdutiva, mas, em função da inflamação e da necrose tecidual, a expectoração é produzida e pode ou não estar acompanhada de hemoptóicos.

A hemoptise pode não necessariamente indicar tuberculose ativa. Pode resultar de bronquiectasias residuais, ruptura de uma dilatação venosa na parede de uma cavidade ou infecção fúngica em uma cavidade residual, especialmente por *Aspergillus* na forma de micetoma. A dor torácica é causada pela inflamação do parênquima pulmonar adjacente à pleura. A dispnéia é incomum, mas quando presente relaciona-se à extensão da doença.

3.4 Métodos diagnósticos em tuberculose pulmonar

Todo o raciocínio diagnóstico desenvolve-se a partir do exame clínico, dos dados epidemiológicos e da interpretação dos resultados dos exames solicitados. Portanto, além da avaliação clínica-epidemiológica, o diagnóstico deverá estar fundamentado nos métodos a seguir: bacterioscópico (baciloscopia e cultura); radiológico; tomografia computadorizada do tórax; broncoscopia; e outros: prova tuberculínica cutânea (PPD); anátomo-patológico (histológico e citológico); sorológico, bioquímico e biologia molecular.

Bacteriológico: A pesquisa bacteriológica é o método de importância fundamental, tanto para o diagnóstico por que permite descobrir as fontes mais importantes de infecção, que é o doente bacilífero, como para o controle de tratamento. Pode ser feita pelo método direto ou baciloscopia, método de Ziehl-Neelsen, ou também pela cultura.

A baciloscopia direta é o mais empregado na rotina das Unidades de Saúde que dispunham de laboratório em função de sua simplicidade, rapidez e baixo custo. Deverá ser indicado para todos os sintomáticos respiratórios – indivíduo com tosse e expectoração por três semanas ou mais – e para acompanhar, mensalmente, a evolução bacteriológica do paciente em tratamento (BRASIL, 2006). Esse exame, quando bem executado corretamente, permite chegar a até 80% dos casos de tuberculose pulmonar em uma comunidade (BRASIL, 2002b). Tem o inconveniente de necessitar de grande quantidade de bacilo no material examinado, e adiciona-se o fato de só identificar o microorganismo como um bacilo álcool-ácido resistente - BAAR (BRASIL, 2002a).

A cultura permite identificar a micobactéria e pode ser positiva em presença de pequeno número de bacilos no material examinado, possibilitando o diagnóstico de lesões iniciais e paucibacilares (BRASIL, 2002a). Diferentes meios de cultura, tanto na forma sólida quanto na líquida, podem ser utilizados para cultivar as micobactérias. O meio de Lowenstein-jensen (LJ) é o mais usado em todo o país. Contudo, o tempo médio de formação de colônias de *M. tuberculosis* é de três a oito semanas, sendo esta sua grande desvantagem (MORGAN, 1983). A cultura está indicada para os suspeitos de tuberculose pulmonar persistentemente negativo ao exame direto do escarro, para o diagnóstico de formas extrapulmonares como meningoencefálica, renal, pleural, óssea ou ganglionar, nos casos de suspeita de resistência bacteriana às drogas, seguida de teste de sensibilidade e, por fim, nos casos de suspeita de infecção por micobactérias não tuberculosas, especialmente em portadores de HIV ou com AIDS, quando deverá ser feito à tipificação do bacilo (BRASIL, 2006).

Exame radiológico: importante instrumento no auxílio do diagnóstico de TB pulmonar, devendo ser realizado em todos os casos suspeitos. A tuberculose pulmonar quase sempre causa anormalidades na radiografia do tórax, embora, em pacientes com TB pulmonar e infecção pelo HIV, a radiografia normal é mais comum do que em pessoas com TBP sem supressão imune (ATS, 2000). Este exame permite a identificação de pessoas portadoras de imagens sugestivas de tuberculose devendo ser consideradas duas situações distintas: a tuberculose primária e a tuberculose secundária, que se manifestam clínica e radiologicamente de forma distinta. Na tuberculose primária, mais comum em crianças, que ocorre em conseqüência da infecção recente, o processo é visto, geralmente, como infiltrado em zonas

médias e inferiores do pulmão associado frequentemente com adenopatias hilar ipslateral, que pode causar atelectasia devido à compressão por linfonodos ampliados, ocorrendo em 9% a 30% das crianças (LEUNG, 1999).

A pneumonia caseosa manifesta-se sob a forma de consolidações segmentares ou lobares, muitas vezes com aspecto semelhante ao da pneumonia bacteriana típica (padrão homogêneo, com bordas mal definidas e presença de broncograma aéreo).

A tuberculose miliar é caracterizada por opacidades retículos-micronodulares difusas, decorrentes da disseminação hematogênica do *Mycobacterium tuberculosis* pelo parênquima pulmonar, geralmente, associada à imunossupressão.

Na forma pós-primária da tuberculose, as cavitações são mais freqüentes nos segmentos ápico-posteriores dos lobos superiores ou superiores dos lobos inferiores e apresentam-se em 40% a 45% dos casos (LEUNG, 1999). As cavidades apresentam-se com paredes espessadas durante a fase ativa da doença; na fase de cura evoluem para a cicatrização, cujo aspecto residual são as estrias, calcificações e retrações do parênquima acometido.

Os achados sugestivos de atividade da tuberculose são as broncopneumonias cruzadas e infiltrados retículos-micronodulares, que decorrem da disseminação broncogênica a partir de uma cavidade ou de um gânglio fistulizado (ATS, 2000; BOMBARDA et al., 2001).

As manifestações atípicas são mais comuns em idosos, diabéticos e portadores de lupus eritematoso sistêmico e caracterizam-se por comprometer mais os lobos inferiores do que os superiores ou em formas de consolidações difusas (BOMBARDA et al., 2001).

A Tomografia Computadorizada do Tórax (TCT) é um método de imagem de maior custo, que demanda instalações e investimentos específicos, e, portanto, disponível apenas em Unidades de Saúde de Referência. Está indicada na abordagem diagnóstica dos casos de maior complexidade, como a tuberculose pulmonar paucibacilar (TPP), os casos de suspeita de linfadenite tuberculosa ou de TB miliar, nos pacientes HIV soropositivos, nos pacientes com imagem sugestiva de seqüela de TB pulmonar em que há dúvida sobre a atividade ou não de doença e na suspeita de neoplasia maligna de pulmão associado à TB pulmonar em atividade (KRITSKI; RUFFINO-NETO, 2000).

Broncoscopia: A broncoscopia e os procedimentos a ela associados, a exemplo de lavado brônquico, lavado broncoalveolar, escovado brônquico, biópsia brônquica, biópsia transbrônquica e punção aspirativa com agulha, podem ser úteis no diagnóstico da tuberculose nas seguintes situações: forma negativa à baciloscopia; suspeita de outra doença pulmonar

que não a tuberculose; presença de doença que acomete difusamente o parênquima pulmonar; suspeita de tuberculose endobrônquica ou em pacientes imunodeprimidos, particularmente os infectados pelo HIV (BRASIL, 2006).

Prova tuberculínica: a prova tuberculínica cutânea está indicada como método auxiliar no diagnóstico da tuberculose, em pessoas não vacinadas com BCG. A prova tem por base a reação celular desenvolvida após a inoculação intradérmica de um derivado protéico do *M. tuberculosis*. O resultado positivo evidencia apenas a infecção por micobactérias, não caracterizando a presença de doença.

No Brasil, a tuberculina usada é o PPD RT23, aplicada por via intradérmica no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo, na dose de 0,1ml, equivalente a 2UT (unidades de tuberculina).

A leitura da prova tuberculínica é realizada de 72 a 96 horas após a aplicação, medindo-se com régua milimetrada o maior diâmetro transverso da área de endurecimento palpável. O resultado, registrado em milímetros, define a classificação e interpretação clínica:

- **0 a 4 mm – não-reator**: indivíduo não infectado pelo *M. tuberculosis* ou por outra micobactéria; ou infectado pelo *M. tuberculosis* há menos de duas semanas (em fase de viragem tuberculínica) ou, ainda e excepcionalmente, em infectados ou doentes imunodeprimidos;
- **5 a 9 mm – reator fraco**: indivíduo vacinado com BCG ou infectado pelo *M. tuberculosis* ou por outras micobactérias;
- **10 mm ou mais – reator forte**: indivíduo infectado pelo *M. tuberculosis*, que pode estar doente ou não, e indivíduos recentemente vacinados com BCG.

Anátomo-patológico (histológico e citológico): sempre que possível, deve-se realizar a biópsia nas formas extrapulmonares. No material colhido será feito o exame direto, a cultura e o exame anátomo-patológico, para identificar o *M. tuberculosis* ou o processo inflamatório granulomatoso compatível com a tuberculose.

Bioquímico: são mais utilizados em casos de tuberculose extrapulmonar, principalmente no derrame pleural, derrame pericárdico e meningoencefalite tuberculosa.

Sorológico e de biologia molecular: são métodos diagnósticos recentes, de custo elevado e valores preditivos variáveis, muitos ainda não definitivamente testados ou aprovados.

Todo indivíduo que apresentar tosse e expectoração por três semanas ou mais é considerado **sintomático respiratório** pelo Manual Técnico para o Controle da Tuberculose do Ministério da Saúde (BRASIL, 2002b) e deve ser sistematicamente investigado para tuberculose pulmonar bacilífera.

O mesmo Manual Técnico (BRASIL, 2002b) denomina "Caso de Tuberculose" todo indivíduo com diagnóstico confirmado por baciloscopia ou cultura e aquele em que o médico, com base nos dados clínico-epidemiológicos e no resultado de exames complementares, firma o diagnóstico de tuberculose.

Considera-se "Tuberculose Pulmonar Positiva", quando apresentam:

- duas baciloscopias diretas positivas;
- uma baciloscopia direta positiva e cultura positiva;
- uma baciloscopia direta e imagem radiológica sugestiva de TB;
- duas ou mais baciloscopias diretas negativas e cultura positiva;
- em caso de uma baciloscopia positiva e outra negativa, encaminhar para outros exames; não havendo disponibilidade de outros meios, iniciar tratamento de prova.

Considera-se TB pulmonar negativa - quando apresentam:

- duas baciloscopias negativas, com imagem radiológica sugestiva e achados clínicos ou outros exames complementares que permitam ao médico efetuar o diagnóstico de tuberculose.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Casuística

No período do estudo, foram atendidos 200 pacientes no Setor Ambulatorial do Hospital Getúlio Vargas. Entretanto, 92 pacientes não foram incluídos por não preencheram os critérios de inclusão. A amostra de conveniência foi composta de 108 pacientes atendidos de forma consecutiva na Unidade de Saúde.

4.1.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, independente da cor, maiores de 18 anos, sintomáticos respiratórios, que de acordo com o manual técnico para o controle da tuberculose 2002 (BRASIL, 2002b) é todo indivíduo que apresentar tosse e expectoração por três semanas ou mais, e encaminhados ao Serviço de Pneumologia do Hospital Getúlio Vargas para investigação diagnóstica.

A inclusão de pacientes transcorreu no período de abril de 2006 a janeiro de 2007. Os pacientes foram incluídos no estudo após a obtenção de consentimento por escrito (ANEXO 1).

4.1.2 Critérios de não inclusão

Não foram incluídos pacientes cuja suspeita de tuberculose não preenchia os critérios definidos nas normas técnicas do Ministério da Saúde e/ou fizeram uso de tratamento anti-TB por período superior a uma semana antes da chegada à Unidade de Saúde.

4.1.3 Aspectos Éticos

Em cumprimento aos requisitos exigidos pela Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (Protocolo Nº 33104-125/05) em Anexo C.

Os pacientes receberam todas as explicações necessárias em relação ao entendimento dos objetivos e suas conseqüências para a pesquisa, conforme apresentado no Termo de Consentimento.

4.2 Metodologia

4.2.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal, observacional e analítico, no qual foram analisados pacientes sintomáticos respiratórios atendidos em nível ambulatorial com suspeita de TBP em uma Unidade de referência para TB do Município de São Luís-MA.

4.2.2 Local do estudo

Foi escolhido o Hospital Getúlio Vargas por se tratar de uma Unidade de Saúde que possui tanto atendimento ambulatorial quanto internação hospitalar para pacientes com diagnóstico de tuberculose e também para o portador de síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA).

4.2.3 Coleta de dados

Os pacientes incluídos responderam a um questionário padronizado (ANEXO B), utilizado em estudo anterior realizado por MELLO (1998). Neste estudo foi utilizado o mesmo instrumento, após treinamento dos entrevistadores e após etapa piloto, que corroborou a sua aplicabilidade de forma sistemática.

O instrumento utilizado visou à caracterização das variáveis demográficas, dos sintomas respiratórios e constitucionais e dos fatores de risco para a TB pulmonar.

As entrevistas foram realizadas por estudantes do Curso de Medicina e do Curso de Enfermagem da Universidade Federal do Maranhão, devidamente treinados para aplicação do questionário, supervisionados por um pneumologista.

4.2.4 Critérios Diagnósticos de Tuberculose Pulmonar

Baciloscopia direta do escarro: o exame de escarro foi colhido em duas amostras e enviado para o laboratório do próprio hospital (uma na ocasião da consulta e a outra na manhã do dia seguinte em jejum). O método de coloração específico utilizado foi o de Ziehl-Neelsen (ZN) convencional, adotado no Brasil.

Cultura de escarro: foi colhida uma amostra de escarro para a cultura e encaminhada para o Laboratório Central do Município de São Luís-MA (LACEN). O meio de cultura utilizado em todos os LACEM é o de Löwenstein-Jensen (LJ), um meio sólido à base de ovo.

A telerradiografia de tórax foi analisada por médico pneumologista, sendo a análise padronizada. Os achados radiológicos foram obtidos de forma descritiva e também categorizados da seguinte forma: típico (infiltrado no lobo superior e/ou segmento apical no lobo inferior), cavidade, compatível (adenomegalias intratorácica, infiltrado miliar e/ou derrame pleural), resíduo (imagem cicatricial de TB prévia), atípico (qualquer outra alteração) e normal (MELLO, 2001).

O diagnóstico presuntivo da tuberculose pulmonar fez-se através de dados da história clínica (sinais, sintomas e história pregressa) e achados radiológicos; e a confirmação do diagnóstico, obtida através da baciloscopia e/ou cultura.

Neste estudo, o diagnóstico de tuberculose pulmonar ativa foi estabelecido da seguinte forma:

a) presença de baciloscopia positiva e/ou cultura para micobactérias positiva;

b) melhora clínico-radiológica nos dois meses iniciais de tratamento anti-TB, adotado de forma empírica, desde que não houvesse o emprego de outra terapêutica associada que justificasse uma resposta favorável ao tratamento.

4.2.5 Diagnóstico de Infecção pelo HIV

Foram coletadas amostras de sangue para a investigação de infecção pelo HIV, quando solicitada pelo médico assistente e após o consentimento do paciente.

A infecção pelo HIV foi investigada inicialmente com a pesquisa de anticorpos anti-HIV no soro, utilizando-se o método de ELISA (Organon Teknika, Boxtei, The Netherlands). Os resultados positivos foram confirmados pelo método de Western blot (Dupont, DE - USA). Desta forma, foi considerado portador do HIV apenas aquele paciente com o teste de ELISA positivo e com posterior confirmação através da positividade do *Western blot*.

A evolução clínica de caso foi seguida até a obtenção do diagnóstico final (através de exames laboratoriais ou através de testes terapêuticos). Os pacientes foram acompanhados até o término do tratamento por seis meses. O acompanhamento foi conduzido através de contatos mensais com a equipe supervisionada.

4.2.6 Processamento dos Dados

Os dados coletados foram armazenados em um banco de dados específico Epi Info versão 3.3.2. A digitação foi realizada à medida que a informação foi obtida, com revisão periódica da sua qualidade.

4.2.7 Análise estatística

Inicialmente, para identificar quais os fatores estudados que estão associados com TBP, foi utilizado o modelo de regressão logística univariado (HOSMER; LEMESHOW, 1998).

Como algumas variáveis preditivas podem estar relacionadas ao desfecho de forma indireta através de correlações com outras variáveis ou como também algumas variáveis podem apresentar uma associação fraca com o desfecho, e o conjunto delas possuir um poder preditivo significativo, um valor mais liberal de significância foi utilizado para selecionar as variáveis para o Modelo de Regressão Logística Multivariado (RLM). O modelo foi gerado com a manutenção das variáveis com p-valor menor que 20% no modelo de regressão univariado e as variáveis com importância epidemiológica, que, no caso, teve contato com Tb.

Para construção dos modelos logísticos multivariados, a amostra original foi dividida aleatoriamente em dois grupos. O primeiro, denominado de *conjunto de treinamento*, contendo 80% da amostra total, foi utilizado para a criação do modelo; e o segundo (*conjunto de teste*), com 20% das observações, para verificação do erro de generalização, que é medido por meio do número de observações incorretamente classificadas para o conjunto de teste, foram desenvolvidos vários modelos, buscando-se obter um modelo com menor erro de generalização.

Após a validação do modelo, foi calculada a sensibilidade, especificidade e acurácia (número de observações corretamente classificadas), e seu respectivo intervalo de confiança. Também foi construída a curva ROC (*Receive Operation Curve*) para avaliar a capacidade preditiva do modelo. Quanto maior a área sob a curva ROC, maior o poder discriminatório do modelo.

Também são apresentados os *risk ratios* (RR) e seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%. Às categorias de referência, atribuiu-se o RR de 1,00.

Os dados foram analisados no programa STATA 9.0, adotando-se um nível de significância de 5%.

5 RESULTADOS

No período do estudo, foram atendidos 200 pacientes no Setor Ambulatorial do Hospital Getúlio Vargas. Entretanto, 92 pacientes não foram incluídos por não preencheram os critérios de inclusão. A amostra final foi composta por 108 pacientes sintomáticos respiratórios, dos quais 41 com TBP ativa, correspondendo a uma incidência de 37,96%.

Com relação às características demográficas, foi encontrado como fatores significativamente associados à TBP o sexo masculino com 63,4% dos casos, (RR = 1.94; IC 95% = 1.16 – 3.24) e a faixa etária de 18 a 39 anos com 70,3% (RR = 9,83; IC 95% = 1,42 – 68,19). (Tabela 1)

Tabela 1: Características demográficas e sociais dos sintomáticos respiratórios atendidos no Hospital Getúlio Vargas no período de abril de 2006 a janeiro de 2007

Variáveis	TB		Não TB		RR (IC95%)	p.valor
	N	%	N	%		
Idade (em anos)						
18 - 39	29	70,73	30	44,78	9,83 (1,42 – 8,19)	0,020
40 - 59	11	26,83	18	26,87	7,59 (1,05 – 4,69)	0,040
60 ou +	01	2,44	19	28,35	1,00	-
Gênero						
Masculino	26	63,40	25	37,30	1,94 (1,16 – 3,24)	0,012
Feminino	15	36,60	42	62,70	1,00	-
Situação conjugal						
Sim	14	64,10	26	39,39	0,91 (0,54-1,54)	0,720
Não	25	35,90	40	60,61	1,00	-
Raça						
Branca	12	29,27	24	35,82	1,00	-
Não branca	29	70,73	43	70,73	1,21 (0,70- 2,08)	0,495

Quanto aos fatores de risco associados à TBP, a Tabela 2 mostra as variáveis estudadas. Dos pacientes com TBP ativa, 9 (21,95%) estiveram encarcerados e 17 (41,46%) relataram alcoolismo. Estes fatores foram estatisticamente significantes na análise univariadada, correspondendo a riscos relativos de 2,48 e 2,10 respectivamente.

Tabela 2: Antecedentes mórbidos pessoais em sintomáticos respiratórios atendidos no Hospital Getúlio Vargas no período de abril de 2006 a janeiro de 2007

Variáveis	TB		Não TB		RR (IC 95%)	p-valor
	n	%	n	%		
Inter. hospitalar						
Sim	11	26,83	16	23,88	1,10 (0,64 – 1,89)	0,729
Não	30	73,17	51	76,12	1,00	-
Encarceramento						
Sim	09	21,95	02	2,99	2,48 (1,66 – 3,70)	<0,001
Não	32	78,05	65	97,01	1,00	-
Contatos com TB*						
Sim	16	41,03	27	40,91	1,00 (0,60 – 1,67)	0,991
Não	23	58,97	39	59,09	1,00	-
Tabagismo						
Jamais fumante	24	58,54	35	52,24	1,00	-
Ex-fumante	09	21,95	18	26,87	0,82 (0,47-1,69)	0,730
Fumante	08	19,51	14	20,90	0,89 (0,44-1,52)	0,530
Alcoolismo						
Sim	17	41,46	10	15,15	2,10 (1,35 – 3,27)	<0,001
Não	24	58,54	56	84,85	1,00	-

Obs.: * nº aferido inferior ao nº total.

Dentre os sinais e sintomas referidos pelos pacientes, a febre (RR = 6,21; IC 95% = 2,38 – 16,25), perda de peso (RR = 5,38; IC 95% = 2,74 – 10,54) e dor torácica (RR=2,15; IC 95% = 1,11 – 4,18) tiveram significância na análise univariada (Tabela 3).

Tabela 3: Sinais e sintomas referidos pelos sintomáticos respiratórios atendidos no Hospital Getúlio Vargas no período de abril de 2006 a janeiro de 2007

Sinais e sintomas	TB		Não TB		RR (IC 95%)	p-valor
	N	%	n	%		
Tosse						
Sim	41	100	65	97,01	-	-
Não	0	0	2	2,99	-	-
Expectoração						
Sim	35	85,37	60	89,55	0,80 (0,42 – 1,52)	0,494
Não	06	14,63	07	10,45	1,00	-
Hemoptise						
Sim	09	21,95	15	22,39	0,98 (0,55 – 1,77)	0,958
Não	32	78,05	52	77,51	1,00	-
Sudorese						
Sim	23	56,10	28	41,79	1,43 (0,88 – 2,33)	0,154
Não	18	43,90	39	58,21	1,00	-
Febre						
Sim	37	9,76	27	40,91	6,21 (2,38 – 16,25)	<0,001
Não	04	90,24	39	59,09	1,00	-
Dispnéia						
Sim	27	65,85	35	52,24	1,43 (0,84 – 2,41)	0,180
Não	14	34,15	32	47,76	1,00	-
Perda de peso (> 10%)						
Sim	33	80,49	13	20,00	5,38 (2,74 – 10,54)	<0,001
Não	08	19,51	52	80,00	1,00	-
Dor torácica						
Sim	33	80,49	38	56,72	2,15 (1,11 – 4,18)	0,024
Não	08	19,51	29	43,28	1,00	-

A Tabela 4 mostra os resultados do teste tuberculínico dos pacientes da amostra. Os pacientes que apresentaram resultado positivo (forte reator) apresentaram um RR de 2,67 (IC 95%=1,41 – 5,10), enquanto os com resultado fracos reatores obtiveram um RR de 2,25 (IC 95% =1,04 – 4,87).

Tabela 4: Resultado do teste tuberculínico dos sintomáticos respiratórios atendidos no Hospital Getúlio Vargas no período de abril de 2006 a janeiro 2007

Resultado do PPD	TB*		Não TB*		RR (IC 95%)	p-valor
	N	%	n	%		
Não reator	09	22,50	34	55,74	1,00	-
Forte reator	23	57,50	18	29,51	2,67 (1,41 – 5,10)	0,003
Fraco reator	08	20,00	09	14,75	2,25 (1,04 – 4,87)	0,040

Obs.: *nº aferido inferior ao nº total.

Com relação aos resultados realizados para confirmação diagnóstica (Tabela 5), a baciloscopia foi positiva em 25 pacientes (62,50%) com TBP ativa (RR=5,65; IC 95%= (3,57 – 8,94)). Quanto à cultura, foi realizada em apenas 59 pacientes sintomáticos respiratórios, sendo que, destes, 29 com cultura positiva representando 70,73% dos 41 com tuberculose pulmonar ativa, apesar de 12 resultados ignorados (29,27%).

O teste anti-HIV foi realizado em 88 pacientes da amostra, obedecendo sempre o critério de consentimento por parte de cada paciente. Três pacientes foram soro-positivo e todos eles com TBP ativa (8,82%), não ocorrendo nenhum caso sem tuberculose. A variável teve significância estatística na análise univariada com RR de 2,87 e IC 95% = 2,16 – 3,81.

Na avaliação da radiografia do tórax, foi verificado, após análise da regressão logística univariada, que as categorias típico com RR = 39,8 e IC 95% =5,69 – 277,82, cavitação com RR = 35,5 e IC 95% = 5,05 – 248, 90, compatível com RR = 39,8 e IC 95% = 5,69 – 277,82 e atípico com RR = 10,9 e IC 95% = 1,12 – 105,35 tiveram significância estatística.

Tabela 5: Resultado de exames realizados para confirmação diagnóstica dos sintomáticos respiratórios atendidos no Hospital Getúlio Vargas no período de abril de 2006 a janeiro de 2007

Exames	TB		Não TB		RR (IC 95%)	p-valor
	N	%	n	%		
Baciloscopia *						
Positiva	25	62,50	00	0,00	5,65 (3,57 – 8,94)	<0,001
Negativa	15	37,50	66	100	1,00	-
Cultura						
positiva	29	70,73	00	0,00	-	-
negativa	00	00	30	44,78	-	-
ignorada	12	29,27	37	55,22	-	-
Radiologia do tórax*						
Normal	01	2,50	37	61,37	1,00	-
Típico	15	37,50	00	0,00	39,8 (5,69 – 277,82)	<0,001
Cavitação	14	35,00	01	1,67	35,5 (5,05 – 248,90)	<0,001
Compatível	06	15,00	00	0,00	39,8 (5,69 – 277,82)	<0,001
Resíduo	02	5,00	17	28,33	3,99 (0,38 – 41,87)	0,247
Atípico	02	5,00	05	8,33	10,9 (1,12 – 105,35)	0,040

Obs.: *nº aferido inferior ao nº total.

As variáveis estatisticamente significantes na análise univariada (p-valor <0,20) e a variável com importância epidemiológica - contato com Tb - foram incluídas no modelo logístico multivariado. Apenas as variáveis idade, sexo, febre, perda de peso e encarcerado foram estatisticamente significantes. Entretanto, definiu-se como modelo final aquele que incluía todas as variáveis apresentadas na Tabela 6, visto que a retirada de qualquer variável não significativa diminuía a acurácia do modelo.

Tabela 6: Modelo Logístico Multivariado final

Variáveis	TB		Não TB		RR (IC95%)	p.valor
	N	%	N	%		
Idade (em anos)						
18 - 39	29	70,73	30	44,78	29,71 (1,32 – 662,63)	0,033
40 - 59	11	26,83	18	26,87	15,17 (0,68 – 338,01)	0,086
Gênero						
Masculino	26	63,4	25	37,3	3,22 (1,17 – 48,82)	0,034
Febre						
Sim	37	9,76	27	40,91	14,13 (1,11 –161,31)	0,041
Dor torácica						
Sim	33	80,49	38	56,72	1,07 (0,18 – 7,77)	0,865
Contatos TB						
Sim	16	41,03	27	40,91	0,23 (0,04 – 1,49)	0,124
Perda de peso						
Sim	33	80,49	13	20,00	78,94 (8,10 – 768,54)	<0,001
Encarcerado						
Sim	09	21,95	02	2,99	23,28 (1,11 – 490,61)	0,043

O modelo preditivo, aqui proposto, apresentou uma acurácia de 89,16% (IC 95%=, sensibilidade de 83,87% e especificidade de 92,31%. (Tabela 7). Em seguida, utilizou-se o conjunto de testes para verificar a capacidade de generalização do modelo. Observa-se que o modelo apresentou uma boa capacidade de generalização, visto que a acurácia foi de 85%.

Tabela 7: Resultados da validação do modelo final

	Conjunto de treinamento	**Conjunto de teste**
Acurácia (%)	89,16 IC 95% = [0,82; 0,96]	85,00 IC 95% = [0,70; 1,00]
Sensibilidade (%)	83,87 IC 95% = [0,76; 0,92]	75,00 IC 95% = [0,57; 0,93]
Especificidade (%)	92,31 IC 95% = [0,87; 0,98]	91,67 IC 95% = [0,80; 1,00]
Valor preditivo positivo (%)	86,67 IC 95% = [0,75; 0,94]	87,71 IC 95% = [0,74; 1,00]
Valor preditivo negativo (%)	90,57 IC 95% = [0,84; 0,97]	84,62 IC 95% = [0,69; 1,00]

Na Figura 1, está representada a curva ROC do modelo final, sendo o valor sob a curva de 0, 9612, mostrando que o modelo possui um bom poder discriminatório.

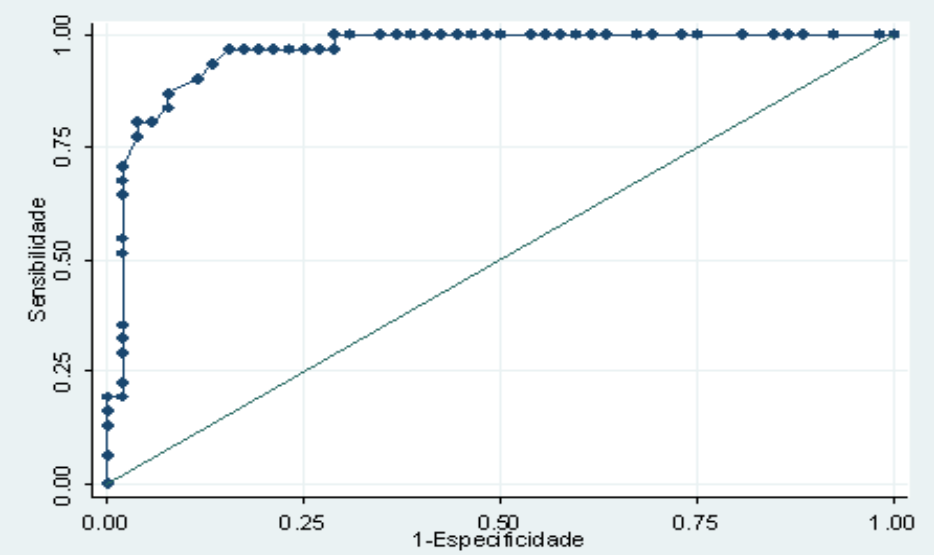

Figura 1: Curva ROC para o modelo logístico multivariado final

6 DISCUSSÃO

Na amostra em estudo, observou-se uma de incidência de 37,96% de TBP ativa, acometendo com maior freqüência a faixa etária de 18 a 39 anos, onde se encontram os indivíduos na fase economicamente produtiva e com predomínio do sexo masculino. Vários estudos demonstram o predomínio do sexo masculino (GUEDES, 2004; SILVEIRA; ADORNO, FONTANA, 2007), explicado por Vendramini (2005), devido a fatores relacionados a hábitos de vida, ocupação favorecendo uma maior incidência da doença no sexo masculino, e não feminino pela possibilidade de as mulheres serem mais resistentes e terem maiores cuidados com a saúde do que os homens, aumentando a exposição às doenças transmissíveis.

Quanto aos fatores de risco associados à TBP, o alcoolismo, assim como tem sido demonstrado na literatura (JOB, 1986; MENEZES, 1998; FLEMING**,** 2006), manteve uma associação significativa com TBP. Rosenberg (1978) explica tal fato por uma provável menor capacidade de defesa pela desnutrição que frequentemente acompanha o etilismo.

Foi também verificada associação com TBP o fato de o paciente ter estado em regime de encarceramento. Hussain, Alktar e Nanan (2003) encontraram uma prevalência total da infecção latente de *Mycobacterium tuberculosis,* entre prisioneiros no Paquistão, cerca de 48% destes.

Dentre as variáveis clínicas, observou-se que febre, emagrecimento e dor torácica tiveram associação significativa com TBP. Mello (2001) as encontrou bastante relacionadas com TBP paucibacilar e utilizadas em seu modelo preditivo. Na literatura, a dor torácica é descrita como associada ao diagnóstico de TB pulmonar, sendo secundária a foco parenquimatoso subpleural de TB, ou simplesmente devido à distensão muscular desencadeada pela tosse. Quanto ao emagrecimento, compreende-se que a relativa demora diagnóstica da TPP expõe o paciente a maior tempo de doença sem intervenção terapêutica e, portanto, a maior consumo ponderal.

A confirmação diagnóstica dos casos de tuberculose pulmonar quanto aos exames realizados faz notar que 25 pacientes, sendo 62,5% dos casos novos, tiveram baciloscopia positiva, e 37 pacientes, correspondendo a 92,5%, tiveram o exame da radiografia do tórax compatível com a doença. A avaliação radiológica do tórax dos pacientes sintomáticos respiratórios demonstrou uma relação estatística importante com o diagnóstico de Tuberculose pulmonar quando classificados como típico, cavitação, compatível e atípico. Ressaltam-se as várias formas de apresentação radiológica da TBP. Okamura (2003), em

pacientes com tuberculose pulmonar e imagem radiológica sugestiva de tuberculose com ou sem caverna, confirmou o diagnóstico por baciloscopia em 89,2% dos casos.

Tattevin et al. (1999) e Kwong (1996) não valorizam a baciloscopia em países com baixa prevalência de tuberculose. Entretanto, o Programa Nacional de Controle da tuberculose (PNCT), pela elevada prevalência da tuberculose em nosso país, valoriza a baciloscopia como principal instrumento para identificação de casos novos entre sintomáticos respiratórios (BRASIL, 1998).

Morrone (2005), devido à baixa sensibilidade da baciloscopia, sugere que a radiologia do tórax seja o principal método diagnóstico para triagem dos sintomáticos respiratórios. Portanto, a radiologia do tórax torna-se um importante instrumento na conduta para investigação de doenças respiratórias e, nos últimos anos, o Brasil teve um aumento de casos confirmados pela radiografia e uma redução de 50% do número de diagnóstico por baciloscopia (PIO et al.; 1997).

Os pedidos de cultura entre os pacientes em estudo registraram que 45,37% não foram realizados, denotando uma baixa utilização deste método de diagnóstico dentro dos critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2001).

As dificuldades operacionais para diagnóstico dos sintomáticos respiratórios tornam o problema de difícil equacionamento. A cultura, tida como padrão ouro para o diagnóstico, especialmente para aqueles TBP com baciloscopia negativa ou com suspeita de resistência às drogas, é subutilizada na rotina do atendimento dos sintomáticos respiratórios. A não realização do exame de cultura demonstra um grave problema de organização do serviço e uma relação médico-paciente e serviço-paciente deteriorada.

Esta informação instiga o porquê da não solicitação rotineira de exames protocolados oficialmente, quando as condições epidemiológicas e clínicas do paciente são sugestivas à doença. A solicitação dos exames levanta questões relevantes sobre a demora no diagnóstico, envolvendo os serviços, no que se refere à qualidade do material colhido, pesquisa baciloscópica e interpretação radiológica para suspeita de tuberculose. No que se refere aos pacientes, o não conhecimento do resultado dos exames devido a endereço incorreto e até a não-realização de exame pelo paciente no tempo previsto protelam a descoberta diagnóstica.

A prova tuberculínica (PPD) é indicada como método auxiliar no diagnóstico da tuberculose, principalmente em pessoas não vacinadas com BCG, não deve ser interpretada isoladamente, porque indica apenas infecção e não necessariamente doença. Neste estudo, o PPD aplicado em 101 pacientes da amostra teve significante relação com TBP ativa quando

forte e fraco reator. Contudo, nove pacientes com TBP foram não reatores, representando 22,5%. Holden (1971) demonstrou que 25% de falso negativo podem ocorrer na avaliação inicial de pessoas com tuberculose ativa. Esta alta taxa de falso negativo parece ser devido à pobre nutrição ou ao estado de imunossupressão do indivíduo (ATS, 2000).

Nesse sentido, todos os indivíduos infectados pelo HIV devem ser submetidos ao PPD, já que, quando positivo, passa a ser uma informação importante para o diagnóstico de co-infecção. Vale ressaltar que, nesses casos, é considerado reator aquele que apresenta indução maior ou igual a 5 mm e não reator, aquele com indução de 0 a 4 mm (BRASIL, 2006).

Nesse estudo, foi encontrada uma incidência de soro-positivo para HIV de 8,82% em pacientes com TBP ativa concordando com os dados da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (BRASIL, 2003) que foi de 8%. Dye et al. (1999) relataram que as estimativas da OMS para 1997 indicaram 8% de casos de co-infecção pelo HIV entre os 640.000 casos novos. Justifica-se, portanto, a necessidade de solicitar o teste anti-HIV para todos os indivíduos com diagnóstico de TBP ativa.

Sendo a tuberculose uma doença crônica que requer no mínimo seis meses de tratamento, é fundamental que os serviços que atendam esses doentes tenham uma organização que garanta a descoberta dos casos o mais precocemente possível. O modelo preditivo aqui proposto utiliza apenas variáveis que podem ser identificadas no ato da consulta, tendo alcançado concordância entre o predito e o observado de 85%, tendo uma sensibilidade de 75% e especificidade de 91.67%. Portanto, apesar do tamanho pequeno da amostra, foi suficiente para mostrar um modelo de boa acurácia e com utilização na prática médica.

O modelo poderá ser útil no cálculo da probabilidade de o paciente ter TBP ativa, considerando-se o seu perfil (idade, sexo, contato com TB e encarcerado) e alguns sinais e sintomas clínicos. A partir do cálculo da probabilidade do paciente estar com TB ativa, torna-se possível selecionar aqueles que precisam de maior atenção na Unidade Básica de Saúde.

Vale ainda ressaltar que o modelo é de fácil execução e de baixo custo, utilizável sob condições de rotina, podendo ser generalizado para o atendimento ambulatorial do sintomático respiratório. Na presente situação da suspeita de TB pulmonar, o modelo preditivo pode ser utilizado para decisões de condutas terapêuticas, como início de um tratamento de prova específica.

Vários outros modelos preditivos foram desenvolvidos com diferentes populações e metodologia. El-Solh (1999) utilizou o modelo de rede neural artificial para criar um

modelo preditivo de TB com uma amostra de 704 pacientes internados sob suspeita de TB em Buffalo-NY-EUA. Diferentes variáveis foram incluídas no modelo: idade, contagem de células CD4, Diabetes Mellitus, infecção pelo HIV, PPD; sintomas: dor torácica, emagrecimento, tosse, sudorese, febre, dispnéia; achados radiográficos: infiltrados nos lobos superiores ou inferiores, cavidades nos lobos superiores ou inferiores, adenopatia, derrame pleural unilateral ou bilateral, espessamento pleural, padrão miliar, normalidade. O modelo gerado revelou uma sensibilidade de 100% e especificidade de 72%. Entretanto, na validação do modelo, foi obtida a mesma sensibilidade, mas a especificidade caiu para 69%.

Mello (2001) desenvolveu um modelo de regressão logística multivariado e uma árvore de classificação, aplicáveis em 551 pacientes atendidos em regime ambulatorial na Rede de Saúde do Município do Rio de Janeiro, com suspeita de tuberculose pulmonar paucibacilar. As variáveis utilizadas no seu modelo logístico final foram: radiografia do tórax, escarro, emagrecimento e idade categorizada. Após validação interna foi obtida sensibilidade de 65,9% e especificidade de 58,2%.

Utilizando a mesma amostra, no estudo de Mello (2001) e Santos (2003) estabeleceu-se um modelo neural aplicado ao diagnóstico da TBP paucibacilar. No referido trabalho, a autora faz o estudo de dois modelos estatísticos, a saber: árvore de classificação e redes neurais artificiais, na tentativa de estabelecer uma ferramenta de apoio ao diagnóstico da doença. Para construção dos modelos estudados, diferentes variáveis foram incluídas. Essas variáveis referem-se às características demográficas do paciente e fatores de risco. O modelo neural estabelecido, contendo doze variáveis, apresentou uma sensibilidade de 84% e especificidade de 63%, para a amostra de validação.

Do ponto de vista da biossegurança, as ações para o diagnóstico precoce dos casos de TB pulmonar e seu efetivo tratamento interessam a todos os profissionais de saúde, em particular àqueles que trabalham em grandes hospitais ou Unidade de Saúde. Nestas unidades de saúde, existe um número representativo de pacientes com tuberculose que, antes de seu diagnóstico, circulam por suas dependências. Na maioria das vezes, estas unidades não têm implantadas medidas para o diagnóstico precoce e o correto manuseio destes casos que atendam às necessidades de isolamento e cuidados de biossegurança.

As limitações que ocorreram no estudo quanto ao tamanho pequeno da amostra, aconteceram pela demora dos resultados dos exames solicitados para a confirmação diagnóstica, como também pelo fato de o serviço ambulatorial não ser direcionado apenas aos suspeitos de tuberculose e sim ao atendimento geral em pneumologia.

A população estudada abrangeu exclusivamente pacientes atendidos no Hospital Getúlio Vargas, provenientes de demanda espontânea ou de encaminhamentos da rede básica de serviços ou de outros hospitais não especializados. Portanto, os resultados, mesmo apresentando validade interna, não permitem inferências para o universo dos pacientes com tuberculose, residentes no município de São Luís.

7 CONCLUSÃO

O modelo preditivo proposto neste estudo composto apenas por dados clínicos disponíveis na consulta foi: idade, sexo, febre, dor torácica, perda de peso, contato com TB e encarcerado.

O modelo obteve boa acurácia com 85% de concordância entre o predito e o observado, tendo uma sensibilidade de 75%, especificidade de 91.67%, valor preditivo positivo de 87.41% e valor preditivo negativo de 84.62%, podendo ser uma ferramenta útil para otimização de testes mais caros e evitar custos de tratamento de anti-TB desnecessário.

Ao descrever alguns aspectos da tuberculose em pacientes sintomáticos respiratórios atendidos em uma Unidade de Referência em tuberculose, no município de São Luís-MA, o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes se aproximou com o da literatura.

Em relação aos fatores de risco, idade, sexo masculino, alcoolismo e encarceramento estiveram relacionados com TBP na amostra em estudo.

REFERÊNCIAS

ABER, V.R. et al. Quality control in tuberculosis bacteriology. 1. Laboratory studies on isolated positive cultures and the efficiency of direct smear examination. **Tubercle**, v. 61, p. 123–133, 1980.

AMERICAN THORACIC SOCIETY. Diagnostic standards an classification of tuberculosis in adults and children. **Am J.Respir Crit Care Med**, v. 161, p. 1376-1395, 2000.

ARANGO, L.; BREWIN, A.W.; MURRAY, J.F. The spectrum of tuberculosis as currently seen in a metropolitan hospital. **Am Rev. Respir. Dis**, v. 148, p. 1292-1297, 1978.

BARNES, P.F. et al. Predictors of short-term prognosis in patients with pulmonary tuberculosis. **J Infect Dis**., v. 158, p. 366-371, 1988.

BETHLEM, N. et al. Tuberculose. In: BETHLEM, N. (Ed.). **Pneumologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1995.

BOMBARDA, S. et al. Imagem em tuberculose pulmonar. **Jornal de Pneumologia**, v. 27, n.6, p. 329-340, nov./dez. 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Controle da tuberculose:** uma proposta de integração ensino-serviço. 5. ed. Rio de Janeiro: FNS, 2002.

_____. **Anuário Estatístico de Saúde do Brasil**. Brasília: DATASUS, 2007.

_____. **Manual Técnico para o Controle da Tuberculose**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2002. (Cadernos de Atenção Básica).

_____. Secretaria de Vigilância em Saúde. [Tuberculose]. Brasília, [2003].

_____. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. 6. ed. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde, 2006.

_____. **Plano Nacional de Controle da Tuberculose**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 1998.

_____. **Sistema Nacional de Vigilância em Saúde**: relatório de situação: Maranhão. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

_____ . **Sistemas de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) – MA**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2007.

_____. Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS **Tuberculose Diagnóstica Laboratorial Baciloscopia**. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

CAPELLOZI, V. L. Tuberculose. In: BRASILEIRO-FILHO, G. **Bogliolo patologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

CASTILLO ROBLES, G.; JIMENEZ, G.T. Epidemiologia de la tuberculosis. **Rev. Méd. Hosp. Gen.**, México, v. 45, p. 164-167, 1982.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Guidelines for preventing the transmission of M. tuberculosis in Health Care Facilities. **MMWR**, v. 43, RR-13, 1994.

CHAISSON, R.E. et al. Tuberculosis in patients with Acquired Immnunodeficiency Syndrome. **Am Rev Respir Dis**, v. 136, p. 570-574, 1987.

CONSENSO BRASILEIRO DE TUBERCULOSE, 2. Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, n. 30, Supl. 1, (falta págin), jun. 2004.

CONSENSO BRASILEIRO DE TUBERCULOSE, 1. (nome do artigo). **Jornal de Pneumologia**, v. 23, n. 6, falta página, nov./dez. 1997.

DALCOMO, M.P. Editorial: AIDS e tuberculose: novo problema, velho problema. **J Bras Pneumol**, São Paulo, v. 26, n. 2, falta página, mar./abr. 2000.

DYE, C. et al. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. **JAMA**, v. 282, p. 677-686, 1999.

EL-SOLH, A.A. Predicting active pulmonary tuberculosis using an artificial neural network. **Chest**, v. 116, p. 968-973, 1999.

FLEMING, M.F. et al. Alcohol and drug use disorders, HIV status and drug resistance in a sample of Russian TB patients. **In J Tuberc Lung Dis**, v. 10, n. 5, p. 562-570, May 2006.

GEBRE, N.U. et al. Improved microscopical diagnosis of pulmonary tuberculosis in developing countries. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg**, v. 89, p. 191–193, 1995.

GUEDES, A.P et al. Levantamento epidemiológico da Tuberculose na cidade de São Gonçalo no Rio de Janeiro. In: **Anais do II Congresso Brasileiro de Extensão Universitária**. 2004. Belo Horizonte, 2004.

HANDERWERGER, S. et al. Tuberculosis and the acquired Imunnodeficiency Syndrome at a New York City Hospital 1978-1985. **Chest**, n. 91, p. 176, 1987.

HERRERA CONTRERA, M. Diagnóstico de la tuberculosis pulmonar**. Salud Públ**, México, v. 24, p. 289-302, 1982.

HIIJAR, M.A.; OLIVEIRA, M.P.R.; TEIXEIRA, G.M. A tuberculose no Brasil e no Mundo. **Boletim de Pneumologia Sanitária**, v. 9, n. 2, falta página, 2001.

HOLDEN, M.; Dubin, M. R.; DIAMOND, P. H... Frequency of negative intermediate-strength tuberculin sensitivity in patients with active tuberculosis. **N. Engl. J. Med**., v.85, p. 1506–1509, 1971.

HOPEWELL, P.C.; BLOOM, B.R. Tuberculosis and other mycobacterial diseases. In: MURRAY, J.F.; NADEL, J. A. (Ed.). **Textbook of Respiratory Medicine**. 2. ed. Philadelphia: Saunders, 1994.

HOSMER, D. G.; LEMESHOW, S. **Applied Logistic Regression**. New York: Wiley-Interscience, 1998.

HUSSAIN, H; AKHTAR, S; NANAN, D. Prevalence of and risk factors associated with *Mycobacterium tuberculosis* infection in prisoners, North West Frontier Province, Pakistan. **International Journal of Epidemiology**, v. 32, p. 794-799**,** 2003.

INSTITUTO MILÊNIO REDE TB. Rede Brasileira de Pesquisas em Tuberculose. **Relatório das atividades de pesquisa 2002-2004**. São Paulo: FMRP-USP/FAEPA, 2005.

JOB, J.R.P.P. et al. Informações que antecederam o diagnóstico de tuberculose pulmonar e tempo decorrido até o inicio do tratamento em pacientes matriculados em centro de saúde, São Paulo (BRASIL). **Rev. Saúde Públ**. São Paulo, v. 20, n. 1, p. 21-25, 1986.

KIBLAWI, S.S.O. et al. Fever response of patients on therapy for pulmonary tuberculosis. **Am. Rev. Respir. Dis**.,v. 123, p. 20-24, 1981.

KWONG, J.S. et al. Miliary tuberculosis diagnostic accuracy of chest radiography. **Chest**, v.110, p. 339-342, 1996.

KRITSKI, A.L.; RUFFINO-NETO, A. Health sector reform in Brazil: impact on tuberculosis control. **Int J Tuberc Lung Dis**., v. 4, p. 622-626, 2000.

LEUNG, A.N. Pulmonary tuberculosis: the essentials. **Radiology**, v. 210, p. 307-322, 1999.

LUCAS, S.; NELSON, A. M. Pathogenesis of tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected people. In:BLOOM, B.R. (ed).**Tuberculosis**: pathogenesis, protection, control., Washington: American Society of Microbiol, 1994.

MENEZES, A.M.B. et al. Incidência e fatores de risco para tuberculose em Pelotas, uma cidade do Sul do Brasil. **Rev. Bras. Epidemio**, v. 1, n. 1, falta página, 1998.

MELLO, F.C.Q. **Avaliação da utilidade clínica da pesquisa do ADN do Mycobacterium tuberculosis pela técnica de PCR em lavados broncoalveolares para o diagnóstico de tuberculose pulmonar paucibacilar**. 1998. 132 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1998.

_____. **Modelos preditivos para tuberculose pulmonar paucibacilar**. 2001. Tese (Doutorado em Medicina) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2001.

MORGAN, M. A. et al. Comparison of a radiometric method (BACTEC) and conventional culture media for recovery of mycobacteria from smear-negativespecimens. **J. Clin. Microbiol**., v. 18, p. 384-388, 1983.

MORRONE, N. Opinião: diagnóstico da tuberculose em sintomáticos respiratórios. Comentários a respeito das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e Ministério da Saúde. **J Bras Pneumol**, São Paulo, v. 31, n. 4, p. 350-355, 2005.

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. **La lucha antituberculosa en el mundo – analisis de la situatión – Informe del Diretor General sobre la marcha de las atividades. (EB71/7)**. Ginebra: OMS, 1983. (mimeo).

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD**. Plan de acción para el control de la tuberculosis en America Latina. P.N.S.P/93.** Washington: OPS, 1993.

OKAMURA, M.N. **Perfil epidemiológico dos pacientes com tuberculose atendida em um hospital geral universitário, 1999-2001.** 2003. Tese (Mestrado em Saúde Pública) - Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

PIO, A. et al. National tuberculosis rogramme review: experience over the period 1990-95. **Int J Tuberc Lung Dis,** v. 6, p. 569-581, 1997.

PITCHENIK, A.E.; FERTEL, D.; BLOCH, A.B. Mycobacterial disease: epidemiology, diagnosis, treatment and prevention. **Clin Chest Med.,** v. 9, p. 425-441, 1988.

ROSEMBERG, J. **Apostila de epidemiologia da tuberculose**. Sorocaba: Centro Acadêmico "Vital Brazil", 1978.

RUFFINO-NETTO, A. Tuberculose: a calamidade negligenciada. **Revista da Sociedade Brasileira Medicina Tropical,** v. 35, n. 1, p. 51-58, 2002.

_____.Programa de controle da tuberculose no Brasil: situação atual e novas perspectivas. **Informe Epidemiológico do SUS,** v. 10, n. 3, p. 129-138, 2001.

SANTOS, A.M. **Redes neurais e árvores de classificação aplicadas ao diagnóstico de tuberculose pulmonar paucibacilar**. 2003. Tese (Doutorado em Engenharia de Produção) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2003.

SCHIRM, J.; OOSTENDORP, L. A.; MULDER, J.G. Comparison of Amplicor, in house PCR, and conventional culture for detection of Mycobacterium tuberculosis in clinical samples. **J. Clin. Microbiol**, v. 33, p. 3221-3224, 1995.

SELWYN, P. A. et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. **N. Engl. J. Med**., v. 320, p. 545-550, 1989.

SILVEIRA, M.P.T; ADORNO, R.F.R.; FONTANA, T. Perfil dos pacientes com Tuberculose e avaliação do Programa Nacional de Controle da Tuberculose em Bagé (RS). **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, n. 2, p. 199-205, 2007.

SMALL, P.M.; FUJIWARA, P. I. Management of tuberculosis in the United States. **The New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 3, p. 189-200, july 2001.

SOUSA, M.L.E.; MEDEIROS, M.N. L. São Luís avança na intensificação de ações para o controle da tuberculose**. Informe Epidemiológico-Sanitário**, 2004.

TATTEVIN, P. et al. The validity of medical history, classic symptons, and chest radiographs in predicting pulmonary tuberculosis. **Clin Invest**, v. 5, p. 1248-53, 1999.

VENDRAMINI, S.H.F. et al. Tuberculose em município de porte médio do Sudoeste de Brasil: indicadores de morbidade e mortalidade, de 1985 a 2003. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 31, n. 3, p. 237-243, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Tuberculosis. **Fact Sheet Wkly Epidemiol Rec**., v.79, n. 13, p. 125-128, march 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Tuberculosis. **Fact Sheet Wkly Epidemiol Rec**, n.104, (falta volume e página) mars. 2007.

.

ANEXOS

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Ficha número: _____
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO
Título: Avaliação de Modelos Preditivos para o Diagnóstico de Tuberculose Pulmonar no Município de São Luís-MA

A) Proposta

Dr. Antônio Augusto Soares da Fonseca, pneumologista, pela Universidade Federal do Maranhão, está conduzindo um estudo com a finalidade de avaliar os fatores de riscos para pacientes com suspeita de tuberculose pulmonar. Uma vez que você é um paciente com suspeita de tuberculose pulmonar, está sendo convidado a participar deste estudo.

B) Procedimento

Se você concordar em participar, ou permitir que o seu filho participe, as seguintes coisas acontecerão:

1. Você responderá a um questionário padronizado que investigará aspectos do seu perfil sócio-econômico, os fatores de risco que estão associados ao adoecimento por tuberculose, o consumo de bebidas alcoólicas e sintomas atuais.
2. Você será submetido a um exame físico de rotina. O exame físico é feito para avaliar a saúde geral do paciente e descobrir outros fatores que podem afetar o plano de tratamento da Tuberculose. Isto levará cerca de 20 minutos.
3. Você fará uma radiografia do tórax (chapa do pulmão). Isto levará cerca de 15 minutos. Este exame faz parte da investigação de rotina do seu caso, portanto não será realizada por causa deste estudo.
4. Caso o seu médico tenha solicitado, você terá sangue coletado do seu braço com uma agulha para o teste do HIV, o qual verifica se você está ou não infectado pelo HIV (vírus que causa AIDS). Este teste faz parte da investigação de rotina do seu caso, portanto não será realizado por causa deste estudo. Uma parte deste sangue será guardada para testes para a TB.
5. Você será submetido ao teste tuberculínico cutâneo (método auxiliar utilizado para o diagnóstico de tuberculose). A agulha poderá causar algum desconforto por alguns minutos e uma pequena reação inflamatória poderá surgir em poucos dias, mas irá desaparecer.
6. Você terá uma amostra do seu escarro enviada para o laboratório para ser testada para a tuberculose com os testes rotineiros e com o teste sob investigação. Sua participação neste estudo deverá ser de 1-15 dias, dependendo do número de testes que seu médico necessitar para diagnosticar a sua doença.

C) Riscos e Desconforto

Os riscos para o desenvolvimento de complicações médicas são muito pequenos. A punção venosa poderá causar algum desconforto, que durará poucos minutos, e ocasionalmente um hematoma ou uma infecção mínima podem ocorrer, mas isto é muito raro. O teste tuberculínico cutâneo não deixa cicatriz. Algumas das questões que constam do questionário podem ser inapropriadas e produzir sentimentos indesejáveis, mas caso você ache necessário, poderá interromper a entrevista a qualquer momento.

D) Benefícios

Os testes de rotina poderão auxiliar na descoberta do diagnóstico correto da sua doença pulmonar. Este estudo poderá trazer beneficio direto para você ao participar deste estudo, como também auxiliar outros pacientes com sintomas similares no futuro.

E) Custo

Você não será cobrado por qualquer dos procedimentos realizados no estudo.

F) Reembolso

Você não será reembolsado por participar deste estudo.

G) Confiabilidade dos dados

A participação em projetos de pesquisa pode resultar em perda de privacidade, entretanto, procedimentos serão tomados pelos responsáveis por este estudo, no intuito de proteger a confidencialidade das informações que você irá fornecer. As informações serão codificadas e mantidas num local reservado o tempo todo. Após o término deste estudo, as informações serão transcritas dos questionários para arquivos em computador e estas serão mantidas arquivadas em local reservado. Os dados deste estudo poderão ser discutidos com pesquisadores de outras instituições, mas nenhuma identificação será fornecida.

H) Tratamento e compensação por injúria

Se você sofrer qualquer injúria como resultado da sua participação neste estudo, ou se acreditar que não tenha sido tratado razoavelmente, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável por este estudo Dr. Antônio Augusto Soares da Fonseca, pelo telefone 98 3231-3717. Entretanto, a Universidade Federal do Maranhão não prevê nenhuma forma de compensação financeira por possíveis injúrias. Para qualquer outra informação, deve contactar o médico responsável. Se você sofrer alguma lesão como resultado deste estudo, será submetido ao tratamento necessário. Os custos desse tratamento serão cobertos pela Universidade Federal do Maranhão, dependendo de alguns fatores.

I) Questões

Este termo de consentimento explica o projeto de pesquisa. Por favor, leia-o atentamente. Faça perguntas sobre aquilo que não compreender. Se você não tiver perguntas agora, você poderá fazê-las depois. Durante este estudo, você será comunicado a respeito de qualquer novo fato que possa afetar a sua vontade de permanecer no estudo. Você deverá compreender estas opções antes de assinar este termo. Se você tiver perguntas, poderá contactar o médico novamente.

Se você tiver alguma pergunta a respeito dos seus direitos como participante deste estudo de pesquisa, deverá entrar em contato com Prof. Dr. Raimundo Antônio Silva, coordenador do Comitê de Ética para Pesquisa em Seres Humanos no Hospital Universitário Presidente Dutra, localizado na Rua Barão de Itapary, 227, São Luís – MA, CEP: 65.020-905.

J) Consentimento

A **PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA É VOLUNTÁRIA**. Você tem o direito de não concordar em participar ou mesmo de retirar-se do estudo em qualquer momento que queira, sem riscos para o seu tratamento médico. Se você desejar e concordar em participar, deve assinar na linha abaixo.

Assinatura do paciente ou responsável

Assinatura da pessoa que obteve o consentimento

São Luís, ____/____/____

ANEXO B – Projeto Avaliação de Modelos Preditivos para o Diagnóstico de Tuberculose Pulmonar

Ficha _____ Data inclusão: ___/___/20___.

INCLUSÃO

Critérios de inclusão:

( ) idade ≥ 18 anos +

( ) tosse produtiva com expectoração +

( ) termo de consentimento assinado em ____(dia)/____(mês)/_____(ano) +

Um dos critérios abaixo (marque qual):

( ) 1. caso suspeito de TB pulmonar (TBP) virgem de tratamento (apenas para aqueles que mencionarem uso de medicamento por menos de 30 dias)

( ) 2. suspeita de recidiva (completou tratamento tendo sido considerado curado)

( ) 3. suspeita de abandono (tratou e abandonou antes do término)

( ) 4. suspeito de falência (em tratamento com BAAR positivo após 4 meses entre paciente usando esquema RHZ ou RHZE ou após 6 meses em paciente usando esquema alternativo: i.e.: SEEZ)

Fatores de risco para TBP MDR

Qualquer um dos critérios abaixo: *(ANOTAR ESTA INFORMAÇÃO EM CADA RESULTADO MICOBACTERIOLOGICO)*

( ) Suspeita de recidiva

( ) Suspeita de falência

( ) Contato íntimo de caso de TBP MDR (reside no mesmo domicílio, ou refere contato diário na comunidade pelo menos nos últimos três meses ou dividiu espaço físico na prisão ou em hospital)

Data da coleta dos DOIS espécimes respiratórios:

#1 _____(dia)_____(mês)_____(ano)

#2 _____(dia)_____(mês)_____(ano)

Critério inicial de triagem para TB
Tosse: até 2 semanas: (1) sim (0) não Mais de 2 semanas (2) sim (0) não
Expectoração: até 2 semanas: (1) sim (0) não Mais de 2 semanas (2) sim (0) não
Hemoptise: (6) sim (0) não **Sudorese noturna:** (2) sim (0) não
Febre: (2) sim (0) não **Dispnéia:** (1) sim (0) não
Perda de peso: até 70Kg perda de 3Kg; mais de 70Kg perda de 5Kg (2) sim (0) não
Dor Torácica: (2) sim (0) não **Linfonodomegalia:** (2) sim (0) não
Pontos: Menos que 5 ( ) não TB Igual ou maior que 5 ( ) TB

Consulta de enfermagem

Identificação

1) Nome Completo: _____
2) Endereço: _____
3) Cidade: _____
4) Data do nascimento ____(dia)/____(mês)/_____(ano) ( ) ignorado
5) Idade: _____ (em anos)
6) Sexo: ( ) Masculino ( ) Feminino ( ) ignorado
7) Raça-I: ( ) branco ( ) não branco [caso não branco, responder item 8]
8) Raça-II: ( ) negro ( ) mulato ( ) índio ( ) asiático ( ) NA ( ) Não sabe
9) Estado civil: ( ) Casado ( ) Solteiro ( ) Separado
10) Tem companheiro(a): ( ) sim ( ) não ( ) ignorado

Sinais e sintomas

11) Tosse ( ) sim ( ) não ( ) ignorado semanas ____
12) Expectoração ( ) sim ( ) não ( ) ignorado semanas ____
13) Hemoptise ( ) sim ( ) não ( ) ignorado semanas ____
14) Hemoptise ( ) sim ( ) não ( ) ignorado semanas ____
15) Sudorese noturna ( ) sim ( ) não ( ) ignorado semanas ____
16) Febre ( ) sim ( ) não ( ) ignorado semanas ____
17) Dispnéia ( ) sim ( ) não ( )ignorado semanas ____
18) Perda de peso ( ) sim ( ) não ( ) ignorado semanas ____ (> 10 %)
19) Dor torácica ( ) sim ( ) não ( ) ignorado semanas ____

História de tuberculose

20) Tratamento anterior para TB ( ) sim ( ) não ( ) ignorado

Se questão 20 for sim:

20.1) Data do diagnóstico de TB no passado____(mês)/_____(ano) ( ) ignorado

20.2) TB desfecho ( ) cura
( ) completou tratamento (sem realização de ex. de escarro)
( ) falência
( ) abandono
( ) ignorado

Possível contato com casos de tuberculose pulmonar (TBP)

Nos últimos 2 anos

21) Esteve internado em hospital ? ( ) sim ( ) não ( ) ignorado
22) Esteve em prisão? ( ) sim ( ) não ( ) ignorado

23) Esteve em delegacia? ( ) sim ( ) não ( ) ignorado

24) Teve com contato com pessoa com TBP? ( ) sim ( ) não ( ) ignorado

Se questão 24 for sim:

24.1) Morava com você ( ) sim ( ) não ( ) ignorado

24.2) Trabalhava com você ( ) sim ( ) não ( ) ignorado

24.3) Era amigo, parente, colega que não morava com você ( ) sim ( ) não ( ) ignorado

Este contato ocorreu onde ? _____e quando? _____ (mês/ano)

25) Você fuma? Jamais fumante ☐ Ex fumante ☐ Fumante ☐

Se na questão 25 for fumante ou ex-fumante responda:

25.1) Número de cigarros que fuma ou fumava por dia? _____ cigarros

25.2) Número de anos que fuma ou fumou? _____ anos

26) Qual o tipo de bebida você prefere?

Cerveja ☐ Vinho ☐ Whisky ☐ Cachaça ☐ Outras ☐ Nenhuma ☐

Se na questão 26 tomar alguma bebida alcoólica, mesmo que de vez em quando, pergunte:

26A. Você tem facilidade de fazer amizades? não ☐ sim ☐

26B. Alguma vez sentiu que deveria diminuir a quantidade da bebida? não ☐ sim ☐

26C. Alguém critica ou já criticou o seu modo de beber? não ☐ sim ☐

26D. Você costuma beber de manhã para diminuir o nervosismo/ressaca? não ☐ sim ☐

26E. Você se sente culpado pela maneira que costuma beber? não ☐ sim ☐

Cage: ( ) sim ( ) não ( ) ignorado

27) **Ao entrar no estudo: Pêso (kg): _____; Altura (cm) _____ Índice P/H2: ____**

28) Cicatriz de BCG presente? (Checar deltóide direito): ( ) sim ( ) não ( )ignorado

29). Análise da Prova tuberculínica (PT)

29.1) Data da aplicação da prova tuberculínica (dia/mês/ano) _____/_____/_____

29.2) Data da leitura _____/_____/_____

29.3) PT 1ª dose Leitor: _____

29.4) Resultado da leitura (milímetros de enduração) _____ milímetros

30) HIV teste ( ) realizado ( ) não realizado

30.1) Data da coleta do anti-HIV (dia/mês/ano) _____/_____/_____

Consulta médica

Rever questão 20) Tratamento anterior para TB ( ) sim ( ) não ( ) ignorado

Se tratou antes, marcar se as drogas abaixo foram usadas no tratamento

31) INH ( ) sim ( ) não ( ) ignorado

32) RIF ( ) sim ( ) não ( ) ignorado

33) Qual esquema?_____

Quimioprofilaxia Prévia para TB:

34) Quimioprofilaxia ( ) sim ( ) não ( )ignorado

Em caso de sim na questão 34, marcar se as drogas abaixo foram utilizadas:

34.1) INH ( ) sim ( ) não ( ) ignorado

34.2) RIF ( ) sim ( ) não ( ) ignorado

34.3) Data da quimioprofilaxia ____(mês)/_____(ano) ( ) ignorada

34.4) Desfecho ( ) completou ( ) abandonou ( ) desconhecido

RX de tórax (ao entrar no estudo)

Analisado por _____(nome do médico); ____(dia)/____(mês)/_____(ano)

35) ( ) normal ( ) TB ativa ( ) TB seqüela
( ) outra doença pulmonar ( ) ignorado

36) Data do RX: ____(dia)/____(mês)/_____(ano)

Em caso de TB em atividade descreva a imagem radiológica:

36.1) Cavitação: ( ) sim ( ) não ( ) ignorado

36.2)

( ) Padrão típico (infiltrado em lobo(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)

HIV / AIDS

37) HIV teste ( ) positivo ( ) negativo ano _____
( ) não realizado ou resultado desconhecido

Diagnóstico de probabilidade (sem conhecimento dos resultados bacteriológicos)

38) Alta probabilidade de TB Pulmonar ativa: ( )

39) Média probabilidade de TB Pulmonar ativa: ( )

40) Baixa probabilidade de TB Pulmonar ativa: ( ) ( )ignorado

Referência: Alta probabilidade (chance de >80%): tratamento seria prescrito antes do resultado da baciloscopia/cultura.
Baixa probabilidade (chance de < 20%): com duas baciloscopias negativas, pacientes não retornariam para nova avaliação clínica na unidade de saúde.
Analisado por_____ (nome do médico); __(dia)/____(mês)/_____(ano)

ANEXO C – Autorização pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão para a realização do projeto

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
COMITÊ ÉTICA EM PESQUISA

PARECER CONSUBSTANCIADO

Parecer nº. 085/2005

Pesquisador (a): Alcione Miranda dos Santos

Registro do CEP: 024/05

Processo nº. 33104-125/2005

Instituição: UFMA- Departamento de Engelharia de Eletricidade e Secretaria Municipal de Saúde-Superintende de Vigilância Epidemiológica e Sanitária

Grupo: III

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão analisou o processo nº. 33104-125/2005, referente ao projeto de pesquisa: "Avaliação de modelos preditivos para o diagnóstico de tuberculose pulmonar no Município de São Luís-MA", tendo como pesquisadora responsável a Profª. Alcione Miranda dos Santos.

A avaliação ocorreu na sessão do dia 18.04.05, sendo identificada alguma inadequação na bibliografia. Prontamente, foi corrigida a inadequação.

Assim, mediante a importância social e científica, a sua aplicabilidade e conformidade com os requisitos éticos, somos de parecer **FAVORÁVEL** à realização do projeto, pois o mesmo atende aos requisitos fundamentais da Resolução 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde.

Solicita-se à pesquisadora o envio a este CEP, de relatórios parciais e final.

São Luis, 17 de maio de 2005.

Raimundo Antonio da Silva
Coordenador do CEP-HUUFMA

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da UFMA aprovado em reunião de: 17/05/05.

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
Rua Barão de Itapary, 227 Centro C.E.P. 65. 020-070 São Luís – Maranhão Tel: (98) 3219-1223
E-mail huufma@huufma.br

ADM-14

Livros Grátis

(http://www.livrosgratis.com.br)

Milhares de Livros para Download:

Baixar livros de Administração
Baixar livros de Agronomia
Baixar livros de Arquitetura
Baixar livros de Artes
Baixar livros de Astronomia
Baixar livros de Biologia Geral
Baixar livros de Ciência da Computação
Baixar livros de Ciência da Informação
Baixar livros de Ciência Política
Baixar livros de Ciências da Saúde
Baixar livros de Comunicação
Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE
Baixar livros de Defesa civil
Baixar livros de Direito
Baixar livros de Direitos humanos
Baixar livros de Economia
Baixar livros de Economia Doméstica
Baixar livros de Educação
Baixar livros de Educação - Trânsito
Baixar livros de Educação Física
Baixar livros de Engenharia Aeroespacial
Baixar livros de Farmácia
Baixar livros de Filosofia
Baixar livros de Física
Baixar livros de Geociências
Baixar livros de Geografia
Baixar livros de História
Baixar livros de Línguas

Baixar livros de Literatura
Baixar livros de Literatura de Cordel
Baixar livros de Literatura Infantil
Baixar livros de Matemática
Baixar livros de Medicina
Baixar livros de Medicina Veterinária
Baixar livros de Meio Ambiente
Baixar livros de Meteorologia
Baixar Monografias e TCC
Baixar livros Multidisciplinar
Baixar livros de Música
Baixar livros de Psicologia
Baixar livros de Química
Baixar livros de Saúde Coletiva
Baixar livros de Serviço Social
Baixar livros de Sociologia
Baixar livros de Teologia
Baixar livros de Trabalho
Baixar livros de Turismo