

Protocolo de pesquisa

INQUÉRITO EPIDEMIOLÓGICO DA RESISTÊNCIA ÀS DROGAS USADAS NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE NO BRASIL 1995-97 - IERDTB PARTE I: ASPECTOS METODOLÓGICOS

José Ueleres Braga¹, Angela M. W. Barreto² e Miguel Aiub Hijar²

Resumo

Este é o primeiro de três artigos sobre o Inquérito epidemiológico da resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil – IERDTB - que foi conduzido entre 1995 e 1997. Nessa primeira publicação da série, estão apresentados os aspectos metodológicos mais importantes desta pesquisa que é reconhecida por sua importância no programa de investigação da tuberculose no nosso país.

Esta pesquisa, depois de divulgada por diversos meios e para diferentes platéias seu planejamento, sua metodologia, seu desenvolvimento - seus resultados são agora apresentados de modo sistemático, para que uma clientela que, até agora, a ela não teve acesso, passe a conhecê-la.

Os detalhes do planejamento desta pesquisa, incluindo a apresentação das opções metodológicas, são apresentados pela publicação na íntegra do protocolo de pesquisa, para que, em seguida, outros dois artigos sejam publicados. O primeiro, sobre a validação e confiabilidade das medidas realizadas neste estudo, e o segundo, com a descrição dos resultados, sua discussão e as principais conclusões desta investigação.

Espera-se com esta trilogia completar o ciclo de divulgação desta investigação que teve início nas discussões com técnicos da Organização Mundial de Saúde, das Secretarias Estaduais de Saúde e dos Laboratório de Saúde Pública do Brasil.

Palavras-chave: *Tuberculose, resistência às drogas, métodos epidemiológicos*

Summary

This is the first of three papers about the National Survey on Tuberculosis Drug Resistance (1995-97) in Brazil (IERDTB). This paper presents the main methodological aspects involved in the survey, which is considered very important for the study of tuberculosis in Brazil. Although the results of this study have already been divulged through different systems for different groups, they are shown here on a systematic way for those who weren't aware of them. The authors present the details of the planning step of the survey, including the methodological options that were analyzed. Next paper will discuss the validation and reliability of the data presented, The last one will focus on the results, presenting the main conclusions of the study.

The authors expect that this trilogy ends the initial discussion with representants from World Health Organization, State Health Secretaries and Brazilian Public Health laboratories.

Key words: *Tuberculosis, drug resistance, methods epidemiologic*

1- Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. FUNASA/MS e Universidade do Estado do Rio de Janeiro. UERJ; 2- Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. FUNASA/MS - Endereço para correspondência: Estrada de Curicica, 2000 Jacarepaguá, Rio de Janeiro, RJ Cep: 22710-550

Introdução

Um aumento da resistência às drogas do tratamento anti-tuberculose e, especialmente a constatação da emergente resistência combinada à Isoniazida e à Rifampicina, duas das mais potentes armas disponíveis, tem ameaçado seriamente a eficácia da quimioterapia e o controle da tuberculose^{1, 2}.

Os principais fatores apontados como causa desta emergência da resistência às drogas, são: (a) o tratamento inadequado, (b) a baixa adesão dos pacientes, (c) o suprimento precário de drogas, (d) o erro do paciente quanto ao seguimento do tratamento e (e) o uso inadequado das drogas anti-tuberculose. De acordo com a OMS, taxas de falência de tratamento específico para tuberculose superiores a 5% podem indicar prováveis níveis crescentes de resistência às drogas³. Esta situação torna-se mais preocupante com a expectativa de que um grande número de infectados pelo HIV possam estar adoecendo por tuberculose em países com efetividade terapêutica tão baixa. Nestas condições, recomenda-se como prioridade do programa nacional a realização de inquéritos para detecção da magnitude da resistência às drogas do tratamento para tuberculose^{4, 5}.

Um total de 85.955 novos casos de tuberculose foram notificados em 1992 no Brasil, correspondendo a uma taxa de incidência de 57 por 100.000 habitantes. Destes casos 73.616 eram formas pulmonares, sendo 46.390 bacteriologicamente confirmados. Esta situação epidemiológica, ao lado de uma taxa média de cura inferior a 90% e do uso de tratamento de curta duração não supervisionado, faz do Brasil um sério candidato ao fenômeno da resistência às drogas. Por isto, o país elegeu como prioridade para o controle da tuberculose o conhecimento desta resistência.

Desde meados da década passada são realizadas investigações para estimar-se a magnitude deste problema no Brasil. Muitos destes estudos consistiram em observações assistemáticas da frequência da resistência às drogas em pacientes selecionados. Outras situações indicam a detecção de casos de resistência, porém correspondem, ao que se considera em epidemiologia, a expressão "um número sem denominador", isto é, não é possível identificar com clareza que população produziu estes casos⁶. Algumas observações também apresentam desvantagem de englobar um pequeno número de exames.

O Brasil participou de um inquérito de resistência às drogas da OPAS/OMS de 1985-88 com uma amostra de 340 pacientes bacilíferos aparentemente não tratados

anteriormente. Este estudo foi conduzido nos estados do Pará, Ceará, Bahia, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo e Rio Grande do Sul⁷. Os resultados detectaram uma proporção de 12 % de casos resistentes a uma ou mais drogas. Outros resultados de investigações são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Achados de resistência às drogas do tratamento da tuberculose no Brasil.

Local de Estudo	Período	Proporção de resistência à droga					
		INH	RMP	SM	PZA	ETH	EMB
Bahia	1980-90	5,5	2,0	12,3	1,8	2,0	1,8
Ceará	1992-94	8,1	-	12,8	-	3,5	4,6
Sorocaba - SP	1990-91	5,6	1,6	10,5	1,6	0,8	0,8
Sumos - SP	1990-91	8,0	2,7	8,0	4,5	2,7	2,7
Rio de Janeiro	1994	9,1	3,2	9,8	1,0	0,3	0,3
Distrito Federal	1991	3,6	0,3	5,7	1,5	0,3	-
Manaus - AM	1988	18,4	6,9	6,9	1,1	5,7	-
Belém - PA	1988	12,0	-	16,0	-	-	-
Nordeste	1988	10,0	1,2	12,0	-	-	-
Sudeste	1988	4,8	-	10,4	-	-	0,2
Sal	1988	5,1	0,5	11,4	-	-	-
Brasil	1988	6,9	0,4	11,7	-	-	0,1

A grande variação destas proporções pode ser explicada tanto pelos procedimentos de seleção utilizados nestes estudos, como pelo número talvez insuficiente para a precisão desejada destes resultados. Outra questão importante refere-se à comparabilidade destes resultados, decorrentes da dificuldade de padronização dos procedimentos deste tipo de investigação, dado que não somente exames laboratoriais são realizados. Embora estes achados possam ser criticados quanto à validade, confiabilidade e precisão, eles indicam que o problema da resistência pode ter grande magnitude e precisa ser mais investigado. Baseado nesta avaliação, propõe-se a realização de uma investigação planejada segundo metodologia apropriada e conduzida de forma adequada.

Objetivos do estudo

Este estudo pretende primariamente produzir a informação válida e precisa sobre a magnitude do problema - resistência do *M. tuberculosis* às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil. Consideram-se objetivos específicos, os seguintes:

1. Estimar a prevalência da resistência às drogas em *M. tuberculosis* isolados de pacientes admitidos para tratamento de tuberculose pulmonar bacilífera no Brasil em 1995;

2. Estimar a prevalência da resistência do *M. tuberculosis* às drogas usadas para o tratamento da tuberculose nos seguintes sub-grupos: (a) pacientes sem tratamento específico prévio, (b) pacientes que tiveram tratamento específico prévio e, (c) pacientes assistidos nas unidades de saúde em cada uma das cinco regiões fisiográficas brasileiras: Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste.

3. Identificar possíveis associações entre a resistência bacteriana às drogas e as seguintes características epidemiológicas dos pacientes: (a) idade ao diagnóstico, (b) sexo, (c) região geográfica de procedência e, (d) tratamento específico anterior com a droga que apresentar resistência.

Desenho do estudo

Será conduzido um estudo transversal (*survey*) envolvendo um subconjunto, isto é, uma amostra dos pacientes com tuberculose pulmonar bacilífera inscritos no programa de controle da tuberculose no Brasil em 1995. Variáveis e características de interesse serão observadas e mensuradas para cada indivíduo participante do estudo. Estas mensurações serão agregadas para todos os indivíduos da amostra para a obtenção de uma estatística sumária (proporção de casos de *M. tuberculosis* resistente às drogas em estudo) para a amostra. É a partir desta estatística sumária que extrapolações são feitas a respeito da população inteira (população-alvo). A validade e a confiabilidade destas extrapolações dependem de “quão bem” a amostra é selecionada e de “quão bem” as mensurações são feitas⁽⁸⁾.

Por isto, discute-se a seguir cinco aspectos metodológicos relevantes: (1) estratégia de amostragem, (2) o tamanho amostral mínimo, (3) o processo de coleta de dados, (4) a organização do trabalho de campo e (5) o processamento e a análise de dados.

Estratégia de amostragem

A definição de uma estratégia de amostragem considera pelo menos os seguintes aspectos: (a) a magnitude esperada e a variabilidade do fenômeno a ser estudado, (b) os possíveis limitantes de natureza logística e, (c) a disponibilidade de recursos humanos

e financeiros. Estes aspectos serão discutidos ao longo deste protocolo, porém o ponto inicial para o planejamento do desenho amostral é a definição clara de três grupos de elementos: a população-alvo, o universo amostral e a amostra.

Neste estudo a população-alvo é formada de pacientes que adoeceram de tuberculose pulmonar no Brasil em 1995. O universo amostral constitui-se dos pacientes portadores de tuberculose pulmonar bacilífera admitidos para tratamento nas unidades de saúde do programa de controle da tuberculose do Brasil em 1995. A amostra deverá ser formada apenas dos pacientes portadores de tuberculose pulmonar bacilífera que serão selecionados para a pesquisa. O parâmetro a ser estimado é a proporção de pacientes portadores de tuberculose pulmonar bacilífera com *M. tuberculosis* resistentes às drogas usadas no seu tratamento.

O universo amostral deste inquérito apresenta as seguintes características:

1. Não é disponível no inicio do estudo uma listagem de todos os indivíduos elegíveis para a pesquisa;
2. Cada indivíduo elegível está vinculado a uma unidade de saúde;
3. É possível obter a listagem de todas as unidades de saúde que desenvolvem as atividades de detecção destes pacientes;
4. As unidades de saúde podem ser utilizadas como unidades amostrais de listagem intermediária até a seleção dos pacientes.

A primeira característica permite excluir desenhos do tipo: amostragem aleatória simples, amostragem sistemática e amostragem estratificada aleatória. Entretanto as demais características sugerem fortemente o uso de uma estratégia de amostragem em múltiplos estágios por clusters ou conglomerados. Esta estratégia é logicamente adequada e viável se considerarmos os recursos humanos dos programas estaduais de controle da tuberculose.

Assim, propõe-se um processo de amostragem com três estágios: o primeiro, refere-se à formação dos estratos correspondentes às regiões fisiográficas brasileiras; o segundo, consiste na identificação e seleção dos clusters do tipo unidades de saúde em cada região geográfica, dependendo da disponibilidade de recursos humanos e financeiros; e o terceiro estágio é a seleção de pacientes em cada cluster (unidade de saúde) até que seja arrolado o tamanho amostral mínimo no período previsto de até nove meses.

Tamanho amostral

A determinação do tamanho amostral mínimo está condicionada à necessidade de que sejam estimados os parâmetros populacionais com uma precisão desejada. Nesta situação, considera-se como resultado principal desta investigação a obtenção dos intervalos de confiança gerados a partir das estimativas pontuais. O cálculo do tamanho amostral então se faz com base nas seguintes informações: (1) a expectativa do parâmetro a ser estimado, (2) o tamanho do universo amostral, (3) o nível de confiança das estimativas intervalares – erro alpha e (4) a precisão relativa ou absoluta da estimativa - medida pela amplitude do intervalo de confiança produzido.¹⁰ As duas primeiras informações são obtidas no programa de controle da tuberculose do Brasil, enquanto as duas outras correspondem à decisão tomada pela equipe de planejamento desta investigação.

A Tabela 2, apresenta os tamanhos mínimos amostrais calculados a partir das informações disponíveis sobre a proporção de resistência à Isoniazida para cada unidade federada e região, e o número esperado de casos bacilíferos para 1995. Os valores apresentados nesta tabela foram calculados para um erro alpha de 0,05, porém a precisão relativa variou de 0,10 a 0,40. Portanto as quatro colunas situadas à direita, nesta tabela, permitem a comparação destes tamanhos amostrais.

A proposta de tamanho amostral escolhida baseou-se na necessidade de obtenção de estimativas precisas para todas as regiões brasileiras e para as unidades federadas com maior número de casos e condições operacionais para o desenvolvimento da investigação. Assim este número é formado da soma de 5586 pacientes oriundos das cinco regiões, desta forma: 442 do Norte (Amazonas e Pará), 1347 do Nordeste (Ceará, Pernambuco e Bahia), 2150 do Sudeste (Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo), 964 do Sul (Santa Catarina e Rio Grande do Sul) e 683 do Centro-Oeste (Goiás e Distrito Federal). Apesar deste tamanho amostral ser considerado para o planejamento desta investigação, durante o desenvolvimento deste projeto seria produzida uma comparação dos resultados com os dados utilizados no cálculo do tamanho amostral, com a intenção de rever o tamanho inicial da amostra.

TABELA 2 – Tamanhos amostrais mínimos para erro alpha de 0,05 e, segundo estimativa de prevalência da resistência à Isoniazida e número esperado de casos bacilíferos.

Região	Número de casos estimados de tbc	Prevalência esp. de resistência à INH	n amostral p/precisão relativa da estim=0,10	n amostral p/precisão relativa da estim=0,20	n amostral p/precisão relativa da estim=0,30	n amostral p/precisão relativa da estim=0,4
BRASIL	35554	0,069	4524	1250	567	321
NORTE	4779	0,184	1256	391	182	104
Acre	225	0,184	199	147	103	72
Amapá	117	0,184	109	92	72	56
Amazonas	1333	0,184	748	323	166	99
Pará	2298	0,120	1266	539	276	164
Rondônia	470	0,184	368	224	135	87
Roraima	144	0,184	133	108	82	61
Tocantins	192	0,184	173	132	96	69
NORDESTE	14363	0,100	2787	815	374	213
Maranhão	2025	0,100	1277	606	323	195
Piauí	1139	0,100	857	492	287	182
Ceará	2520	0,081	1597	760	406	246
R.G.Norte	683	0,100	570	382	246	164
Pernambuco	771	0,100	631	408	257	169
Alagoas	846	0,100	680	432	266	173
Sergipe	392	0,100	352	270	194	139
Bahia	3642	0,055	2347	1136	611	371
SUDESTE	19418	0,040	6252	2060	973	560
M.Gerais	3374	0,040	2470	1370	786	492
Rio Janeiro	7282	0,091	2513	848	403	232
São Paulo	7791	0,080	2819	967	462	267
Esp.Santo	971	0,040	879	683	499	362
SUL	4460	0,051	2747	1276	674	406
Paraná	1454	0,051	1208	802	514	342
Sta.Catarina	702	0,051	639	504	373	273
R.G.Sul	2304	0,051	1743	1007	591	374
C.OESTE	2384	0,036	1936	1237	773	506
M.Gross	964	0,036	881	701	523	386
M.G.Sul	510	0,036	486	426	353	285
Dist.Federal	346	0,036	335	305	266	225
Goiás	657	0,036	618	523	417	325

Organização do trabalho de campo

O trabalho de campo foi planejado de modo que cada unidade de listagem intermediária selecionada constitui o local de seleção dos indivíduos. Antes mesmo que a equipe de investigação comece a atuar, os funcionários da unidade de saúde deverão contribuir para esta investigação identificando os sintomáticos respiratórios e encaminhando as espécimes para a realização da baciloscopy direta.

Um grupo de técnicos formará a chamada equipe de investigação que está apresentada em um outro tópico deste artigo, porém para descrever a organização do trabalho citam-se os vários sub-grupos responsáveis pelos procedimentos da investigação. A leitura deste tópico é facilitada se este diagrama for simultaneamente observado.

Após a confirmação do diagnóstico pelo laboratório, a Coordenação Local da Pesquisa (CLP) realiza entrevista com o paciente selecionado para a pesquisa preenchendo-se o formulário-FICHA I. A segunda parte deste formulário refere-se à caracterização da condição que o paciente já fez tratamento específico para tuberculose anteriormente. É registrado então se o paciente pode ser considerado suspeito de retratamento, o que implicará numa “investigação” pela Coordenação Estadual da Pesquisa (CEP) em outras fontes indicadas que poderão confirmar esta suspeita e identificar a droga e a freqüência que a droga foi usada. Estes dados serão registrados na terceira parte da FICHA I e posteriormente armazenados em um banco de dados informatizado pela CEP.

Para que isto ocorra, as FICHAS I são recolhidas semanalmente nas unidades de saúde, pela CEP que, neste momento, checará se todos pacientes com exame baciloscópico direto positivo foram entrevistados e se os formulários estão completamente e adequadamente preenchidos. Também serão recolhidos os espécimes positivos, os acompanhados das FICHAS II, com a parte referente à identificação preenchida, e transportados para o Laboratório Central (LACEN) pela CEP. Este é o único contato da CEP com a CLP.

No Laboratório Central, o Técnico do Laboratório Central (TLC) realizará o exame de cultura para o isolamento do *M. tuberculosis* e testes de sensibilidade às drogas usadas no tratamento da tuberculose. Os resultados destes testes serão registrados na FICHA II e encaminhadas a CEP.

A CEP encaminhará fotocópia dos formulários FICHA I e FICHA II, juntamente com um disquete com cópia do banco de dados para a Coordenação Nacional da Pesquisa (CNP) no Centro de Referência Prof. Hélio Fraga (CRPHF), Rio de Janeiro.

A CNP encaminhará mensalmente para o TLC uma listagem dos números de pesquisa correspondentes aos meios de cultura amostrados para exame de replicação. Após o recebimento dos meios de cultura provenientes do LACEN, a CNP realizará no CRPHF os exames de replicação previstos. Metade do número de meios de cultura encaminhados para a replicação, também serão encaminhados ao laboratório de referência para a OPAS, no Instituto Nacional de Protección de Alimentos y Zoonosis (INPPAZ) situado na Argentina.

Após o processamento dos dados dos exames de replicação, a CNP produzirá uma análise de concordância para os resultados dos testes laboratoriais que será enviada à CEP que realizará, quando necessário, os ajustes para que seja garantida a qualidade destes resultados.

Nas situações em que o LACEN não realizar os testes de sensibilidade ocorrerá o envio de material (meios de cultura) para realização destes exames em um Laboratório Regional que retornará os resultados ao LACEN.

Exames laboratoriais

A baciloscopia das amostras de escarro será realizada pelo método de Ziehl-Neelsen. O pote com o escarro positivo deverá ser mantido sob refrigeração até o encaminhamento para o LACEN, onde será processado para a cultura. O escarro será descontaminado pelo método de Pethoff e será cultivado em tubos contendo meio de Lowenstein-Jensen (3 tubos) e incubado a 37°C até a detecção de crescimento visível de colônias ou então, até 60 dias de incubação. As culturas positivas deverão ser submetidas ao teste de sensibilidade às drogas usadas no tratamento da tuberculose e de PNB e TCH (utilizadas para a identificação do *M. tuberculosis*). Os laboratórios deverão manter todos os isolados em estoque, em freezer a -20°C, em suspensões em meio líquido 7H9⁽¹⁰⁾.

Coleta de dados

Os dados a serem coletados foram propositalmente classificados para fins de organização, em dois tipos: dados epidemiológicos e dados laboratoriais. Estes dados serão coletados em dois momentos distintos: imediatamente após a seleção do paciente (dados epidemiológicos) e após a realização dos exames laboratoriais para a identificação dos casos de resistência às drogas (dados laboratoriais). Serão utilizados formulários padronizados para a coleta destes dados.

Dados epidemiológicos

Os dados epidemiológicos são coletados no formulário FICHA I, que apresenta três partes: a primeira de identificação do paciente, a segunda da caracterização do tratamento e a terceira com informações sobre as drogas já usadas anteriormente e sua regularidade.

A FICHA I tem inicialmente dois campos a serem preenchidos: a data da entrevista e o número da pesquisa. A data da entrevista será preenchida pela CLP, bem como as duas primeiras partes. Já o número da pesquisa, será definido pela CEP que atribuirá um número de seqüência para os pacientes daquela unidade federada. Também a terceira parte (uso de drogas anteriormente) será preenchida pela CEP através de consulta a outros bancos de dados.

Nenhum dado da primeira parte pode ficar sem preenchimento, enquanto que na segunda parte, a unidade de saúde onde o paciente for atendido e toda a terceira parte será preenchida somente para os casos suspeitos de retratamento.

Dados laboratoriais

Será utilizado o formulário FICHA II para a coleta dos dados laboratoriais que apresenta inicialmente dois dados: a data de chegada do material e o número da pesquisa. O primeiro deverá ser preenchido pelo TLC, enquanto que o segundo já estará preenchido ao chegar no LACEN. A primeira parte deste formulário (identificação do paciente) também deverá estar preenchida e este a cargo da CLP.

O número de rotina do laboratório será preenchido antes que os exames a serem registrados na segunda e terceira partes se efetuem. Os resultados da cultura, a data de semeadura para este exame e sua leitura são registrados na segunda parte. Os testes de sensibilidade serão registrados de modo que para cada droga e para o controle serão observadas as diferenças correspondentes ao critério padronizado de sensibilidade e resistência.

Processamento e análise de dados

Os dados registrados nos formulários FICHA I e FICHA II serão armazenados em bancos de dados informatizados criados através de aplicativo EpiInfo 6.0⁽¹¹⁾. A entrada dos dados será validada e os dois bancos apresentarão variáveis comuns que permitirão a combinação e atualização destes arquivos. Haverá produção destes bancos de dados em cada unidade federada e pela CNP, o que também permitirá a comparação destes arquivos. Também será criado um banco de dados para os resultados da replicação dos exames.

As estruturas dos bancos de dados FICHA-I.REC e FICHA-II.REC serão fornecidas pela CNP e os procedimentos da entrada padronizados para todas as unidades federadas participantes do estudo.

Serão produzidos três tipos de análises nesta investigação:

1. Análise de concordância dos resultados dos exames laboratoriais (cultura e testes de sensibilidade),
2. Produção e interpretação das estimativas pontuais e intervalares dos parâmetros de interesse rela-

tivos à proporção de indivíduos portadores do *M. Tuberculosis* resistente às drogas e,

3. Produção e interpretação das estimativas pontuais e intervalares da medida de associação do tipo razão de chances através de análise multivariada.

A análise de concordância dos resultados dos exames laboratoriais se fará com o banco de dados que inclue os resultados dos exames de replicação e dos Laboratórios estaduais. Serão estimados os coeficientes de concordância Kappa apropriados para dados categóricos como estes resultados de exames⁽¹²⁾. Será considerado para a garantia de qualidade dos resultados destes testes um valor do coeficiente de Kappa igual ou superior a 0,95. Portanto, caso este indicador assuma valor abaixo de 95%, serão tomadas as medidas cabíveis para a situação. Estas medidas incluem a paralização temporária da investigação naquela unidade federada, o retreinamento da equipe e o exame do material de laboratório utilizado.

Atendendo aos objetivos 1 e 2 desta pesquisa (página 3) serão produzidos os estimadores de ponto e os intervalos de confiança de 95% pelo método quadrático de Fleiss para os seguintes parâmetros: (a) proporção de pacientes com *M. tuberculosis* resistentes à Isoniazida, (b) proporção de pacientes com *M. tuberculosis* resistentes à Rifampicina, (c) proporção de pacientes com *M. tuberculosis* resistentes à Pirazinamida, (d) proporção de pacientes com *M. tuberculosis* resistentes à Estreptomicina, (e) proporção de pacientes com *M. tuberculosis* resistentes ao Etambutol, (f) proporção de pacientes com *M. tuberculosis* resistentes à Etionamida, (g) proporção de pacientes com *M. Tuberculosis* resistentes a mais de uma destas drogas, para os seguintes grupos de participantes do estudo: (I) pacientes com tratamento específico prévio, (II) pacientes sem tratamento específico prévio, (III) provenientes da região Norte, (IV) provenientes da região Nordeste, (V) provenientes da região Sudeste, (VI) provenientes da região Sul, (VII) provenientes da região Centro-Oeste e (VIII) para o Brasil.

Para que o objetivo 3 do estudo seja atendido será produzida a análise de dados para a estimativa pontual e o intervalo de confiança da razão de chances (odds ratio) visando-se a detecção da associação entre região geográfica de procedência e (ou) tratamento específico anterior e a resistência às drogas, ajustada para sexo e idade. Esta análise multivariada bem como os demais procedimentos analíticos serão feitos através do aplicativo estatístico SPLUS for Windows.

Equipes de investigação

A equipe de investigação será formada por profissionais ligados a um dos quatro seguintes sub-grupos:

1. Coordenação Local da Pesquisa,
2. Coordenação Estadual da Pesquisa,
3. Técnico do Laboratório Central e,
4. Coordenação Nacional da Pesquisa

Segue uma descrição do perfil e atribuições de cada um destes grupos.

1. Coordenação Local da Pesquisa (CLP):

Perfil: Técnico de nível superior, de preferência com carga horária semanal de 40 horas.

Participantes: Um técnico para cada unidade de saúde participante.

Atribuições: 1). Coletar os dados sobre as resultados dos exames de baciloscopia direta realizados diariamente na unidade de saúde participante da pesquisa; 2). Realizar entrevista com os pacientes com baciloscopia positiva eleitos para a pesquisa e, preencher padronizadamente o formulário - FICHA 1; Identificar os pacientes eleitos para a pesquisa que não compareceram à consulta agendada (e entrevista) até 3 dias do dia marcado e providenciar visita domiciliar para garantir a adesão dos pacientes; 3). Preencher a parte inicial, relativa à identificação do paciente, do formulário FICHA II e, preparar os espécimes que serão encaminhados semanalmente para o Laboratório Central Estadual de Saúde Pública - LACEN.

2. Coordenação Estadual da Pesquisa (CEP):

Perfil: Técnico de nível superior e membro da equipe do Programa Estadual de Controle da Tuberculose, de preferência com carga horária semanal de 40 horas.

Participantes: Um ou dois técnicos para cada estado participante.

Atribuições: 1). Coletar, semanalmente, os formulários - FICHA I - produzidos nas unidades de saúde participantes da pesquisa. Neste momento, checar se a listagem de pacientes novos bacilíferos inscritos (Livro Preto) corresponde aos dos formulários - FICHA I - preenchidos pela CLP; 2). Preencher as FICHAS I e II com o número de registro da pesquisa (neste momento definido) para cada paciente arrolado para a pesquisa nas unidades de saúde participantes e transportar os espécimes (escarros) para o LACEN; 3). Preencher o quadro da FICHA I referente ao tratamento anterior, os casos suspeitos de retratamento. Os dados utilizados poderão per-

tencer ao registro geral do Programa Estadual de Controle da Tuberculose, ao cadastro de pacientes de outras unidades de saúde ou até aos prontuários hospitalares; 4). Preencher um banco de dados informatizado relativo à FICHA I de todas as unidades de saúde do estado; 5). Receber semanalmente os formulários FICHA II do LACEN e preencher um banco de dados informatizado para estes dados; 6). Encaminhar, mensalmente, (1) photocópias das FICHAS I e II e (2) um diskete com cópia do banco de dados para a Coordenação Nacional da Pesquisa (CNP) no Centro de Referência Prof. Hélio Fraga (CRPHF), Rio de Janeiro; 7). Receber trimestralmente, da CNP a informação sobre a análise de concordância dos resultados laboratoriais dos exames realizados no estado e no CRPHF.

3. Técnico do Laboratório Central (TLC):

Perfil: Microbiologista com experiência nos testes laboratoriais da pesquisa, de preferência com carga horária semanal de 40 horas.

Participantes: Um ou dois técnicos para cada estado participante.

Atribuições: 1). Realizar exame convencional de isolamento do *M. Tuberculosis* através de cultura e teste de sensibilidade às drogas usadas no tratamento da tuberculose em todos os espécimes encaminhados pelas unidades de saúde participantes da pesquisa no estado; 2). Preencher o formulário FICHA II com os resultados dos exames realizados para a pesquisa; 3). Encaminhar, à CEP, através da direção do LACEN, as FICHAS II preenchidas; 4). Receber mensalmente, da CNP, uma listagem com números dos meios de cultura e encaminhá-los ao CRPHF para os exames de replicação; 5). Encaminhar (quando necessário) os espécimes com resultado positivo ao exame de cultura, para o Laboratório Regional de Referência (LRR) e receber seus resultados.

4. Coordenação Nacional da Pesquisa (CNP):

Participantes: (1) Microbiologista do Centro de Referência Prof. Hélio Fraga, responsável pela elaboração do protocolo desta pesquisa: Dra. Angela Maria Werneck Barreto - Pesquisadora Principal; (2) Epidemiologista do Centro de Referência Prof. Hélio Fraga, responsável pela elaboração do protocolo desta pesquisa: Dr. José Ueleres Braga - Pesquisador Principal; (3) Microbiologista do Centro de Referência Prof. Hélio Fraga que participou da elaboração do protocolo desta pesquisa: Dra. Fátima Maria Martins, (4) Sanitarista - Gerente da Programa Nacional de Pneumologia Sanitária - Dr Miguel Aiub Hijjar.

Atribuições: 1). Elaborar o protocolo da pesquisa - Inquérito Epidemiológico da Resistência Bacteriana às Drogas usadas no tratamento da Tuberculose no Brasil - IERBDTB; 2). Elaborar manual de procedimentos da investigação - IERBDTB - contendo importantes informações sobre as atividades que deverão ser desenvolvidas pelos participantes deste projeto de pesquisa; 3). Treinar todos os integrantes da equipe desta investigação para que os procedimentos sejam desenvolvidos de forma padronizada em cada unidade federada; 4). Dar suporte técnico aos níveis estaduais e locais para o desenvolvimento de todas as atividades da pesquisa; 5). Encaminhar mensalmente, para o TLC, uma listagem com números dos meios de cultura selecionados para os exames de replicação. Realizar estes exames para as sub-amostras das unidades federadas participantes; 6). Monitorar a performance dos testes laboratoriais realizados nos estados participantes e corrigir as distorções detectadas; 7). Promover alterações no cronograma ou na logística da investigação, quando houver justificativa para tal; 8). Produzir a análise dos dados da pesquisa para as diversos níveis de agregação previstos; 9). Realizar reuniões técnicas de avaliação do projeto com toda a equipe de investigação; 10). Produzir e encaminhar relatórios parciais e final para todas as instituições financeiras deste projeto; 11). Divulgar o conhecimento gerado a partir da análise dos dados desta pesquisa através de artigos publicados em periódicos científicos da área, em congressos ou outras modalidades de reuniões científicas e ocasionalmente em outros meios de comunicação.

Instituições participantes

1. Centro de Referência Professor Hélio França/Fundação Nacional de Saúde/Ministério da Saúde.
2. Secretarias Estaduais de Saúde dos seguintes estados: Amazonas, Pará, Ceará, Pernambuco, Bahia, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo, Santa Catarina, Rio Grande do Sul, Distrito Federal e Goiás.
3. Instituto Nacional de Protección de Alimentos y Zoonosis/PAHO/WHO.

Cronograma

O cronograma da investigação foi elaborado de modo que todos os indivíduos serão arrolados até o último trimestre de 1995. Segue um quadro geral do cronograma com as principais atividades que serão desenvolvidas.

Quadro 1 - Cronograma das principais atividades da investigação.

Etapa	1994		1995		1996		
	4trm	5trm	7trm	7trm	4trm	5trm	7trm
1) Revisão bibliográfica e elaboração do protocolo							
2) Apresentação e discussão do protocolo com todos os participantes							
3) Treinamento pessoal							
4) Coleta de dados							
5) Análise de concordância dos dados							
6) Análise parcial dos dados e elaboração de relatório parcial							
7) Reunião com todos os participantes estaduais							
8) Análise completa dos dados da pesquisa							
9) Elaboração do relatório final da pesquisa							

Orçamento

O orçamento da investigação previu os seguintes gastos em reais: Material de consumo (50.000,00), Equipamento (50.000,00), Serviços e encargos de pessoa física (249.000,00), Passagens e despesas com locomoção (120.000,00) e Diárias (28.800,00) Total de 497.800,00 reais.

Referências bibliográficas

1. Gittler J. Controlling resurgent tuberculosis: public health agencies, public policy, and law. *J Health Polit Policy Law* 1994;19(1):107-47.
2. Bloch AB, Cauthen GM, Onorato IM, Dansbury KG, Kelly GD, Driver CR, et al. Nationwide survey of drug-resistant tuberculosis in the United States. *JAMA* 1994;271(9):665-71.
3. World Health Organization. International Union Against Tuberculosis. Guideline for surveillance of drug resistance in tuberculosis. 1994. (Série WHO/ib94-178).

4. Tuberculosis: a global emergency. World Health Forum 1993;14(4):438.
5. Chaulet P, Boulahbal F, Grosset J. Surveillance of drug resistance for tuberculosis control: why and how? *Tuber Lung Dis* 1995;76(6):487-92.
6. Michael M, Boyce WT, Wilcox AJ. Biomedical bestiary: an epidemiologic guide to flaws and fallacies in the medical literature. 1st ed. Boston, MA: Little Brown; 1984.
7. Barreto A, Martins F. Estudo da resistência primária no Brasil no período de 1986 a 1988. *Bol CNCT* 1988;2(1):21-5.
8. Aday LA. Designing and conducting health surveys: a comprehensive guide. 1st ed. San Francisco: Jossey-Bass Publishers; 1989.
9. Levy PS, Lemeshow S. Sampling of populations: methods and applications. New York: Wiley; 1991.
10. Ministério da Saúde Fundação Nacional de Saúde. Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. Manual de bacteriologia da tuberculose. Brasília: MS/FUNASA/CRPHF; 1994.
11. Dean A, Dean J, Burton A, Dicker R, Coulombier D. Epi Info, Version 6.04a, a word processing, database, and statistics program for public health on IBM-compatible microcomputers. In: Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 1995.
12. Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions. 2nd ed. New York: Wiley; 1981.