Protocolo de pesquisa

INQUÉRITO EPIDEMIOLÓGICO DA RESISTÊNCIA ÀS DROGAS USADAS NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE NO BRASIL 1995-97, IERDTB.

PARTE II: VALIDADE E CONFIABILIDADE DAS MEDIDAS

José Ueleres Braga [1], Angela M. W. Barreto [2], Miguel Aiub Hijjar [2]

Resumo

Objetivo: Determinar 1) a acurácia da entrevista para identificar a ocorrência de tratamento prévio para tuberculose e 2) a confiabilidade do teste de susceptibilidade às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil.

Desenho: Um estudo transversal usando um desenho amostral por múltiplos estágios. A validade da entrevista foi determinada pela comparação com os registros das ações de controle da tuberculose nos estados brasileiros participantes da pesquisa. O teste de susceptibilidade às drogas foi estimado comparando os resultados dos laboratórios estaduais com aqueles produzidos no laboratório de referência nacional.

Resultados: A sensibilidade global da entrevista foi de 97,8% e a especificidade foi de 65,3%. A mais alta sensibilidade foi 98,5% na região Sudeste (SD) e é a mais baixa 95,0% na região Centro-Oeste (CO). As entrevistas no Norte (NO), Nordeste(NE) e Sul (SU) tiveram sensibilidades de 98,0%, 97,6% e 98,3% respectivamente. A especificidade foi 78% no Norte, 57% no Nordeste, 66,8% no Sudeste, 80% no Centro-Oeste e 56,5% no Sul. Os coeficientes kappa para os testes de susceptibilidade calculados foram 0,887 para a isoniazida, 0,971 para rifampicina, 0,856 para estreptomicina e 0,503 para pirazinamida.

Conclusões: As elevadas sensibilidades indicam que a entrevista é uma boa estratégia e a elevada concordância indicam uma boa performance para os testes laboratoriais no inquérito brasileiro de resistência às drogas anti-tuberculose.

Abstract

Objective: To determine 1) the accuracy of the interviews to identify anti-tuberculosis prior treatment and 2) the reliability of drug susceptibility test to detect drug resistance by Brazilian regions.

Design: A cross sectional study using a multiple stage sampling design. The validity was estimated comparing the interviews responses with State TCP databases. The drug-sensitivity tests reliability was estimated comparing the State laboratory results with the national results.

Results: The overall sensitivity of the interview was 97.8% and the specificity was 65.3%. The highest sensitivity was 98.5% in Southeast (SE) and the lowest was 95.0% in Middle-West(MW) region. The interviews in North(NO), Northeast(NE) and South(SO) had sensitivity of 98.0%, 97.6% and 98.3% respectively. The specificity was 78% in NO, 57% in NE, 66.8% in SE, 80% in MW and 56.5% in SO region. The Brazilian kappa coefficient calculated to drug-sensitivity tests was 0.887 to INH, 0.971 to RMP, 0.856 to SM and 0.503 to RMP.

Conclusions: Its high sensitivity indicates that interview is a good strategy and the high agreement values indicates good performance to the laboratory tests in this Brazilian research.

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

Este é o segundo de três artigos publicados sobre o inquérito epidemiológico da resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil - IERDTB que foi conduzido entre 1995 e 1997. Este conjunto de artigos pretende divulgar o conhecimento produzido com esta pesquisa para várias audiências, isto é, pesquisadores, planejadores de saúde, professores e profissionais que praticam as ações de controle da tuberculose nos serviços de saúde nos municípios brasileiros. A primeira publicação da série foi dedicada à metodologia da pesquisa. Este trabalho refere-se à validação e confiabilidade das aferições produzidas na pesquisa, especificamente a entrevista para a identificação dos casos de tuberculose que realizaram tratamento prévio para tuberculose e os testes de susceptibilidade às drogas anti-tuberculose. Por fim, um artigo com a descrição dos resultados, sua discussão e as principais conclusões desta investigação será apresentado em outro número desta revista.

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

Introdução

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

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 freqüência 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 esses casos. Algumas observações também apresentam desvantagem de englobar um pequeno número de exames[3, 4].

Outra questão metodológica importante nesses estudos é a diferenciação entre tuberculose com resistência adquirida da resistência primária ou inicial, esta última provocada pelo contato com um bacilo já resistente. Muitos estudos disponíveis na literatura falharam na distinção desses dois tipos de resistência. Do ponto de vista epidemiológico é mais informativa sobre a necessidade de mudar os tratamentos padronizados. Esforços para estimar adequadamente a taxa de resistência primária podem resultar na aplicação de medidas de controle mais adequadas[5, 6].

A identificação dos casos de tuberculose resistente às drogas também requer o uso de testes diagnósticos válidos e que produzam resultados confiáveis. A validade e a confiabilidade destas aferições refletem "quão bem" foram escolhidos os instrumentos de avaliação e "quão bem" as mensurações são feitas[7, 8]. Por isto, os inquéritos de resistência devem realizar avaliação da confiabilidade dos testes de susceptibilidade às drogas anti-tb. Ainda que a necessidade desta informação seja consenso entre os pesquisadores, pouco estudos têm desenvolvido este tipo de avaliação[2].

Objetivos

Este trabalho pretende avaliar a validade da entrevista sobre a ocorrência de tratamento anti-tuberculose prévio e a confiabilidade dos testes laboratoriais para resistência do *M. tuberculosis* às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil. Considera-se objetivos específicos, os seguintes:

1. Determinar a acurácia da entrevista para identificar a ocorrência de tratamento prévio para tuberculose segundo região fisiográfica brasileira estudada no inquérito de resistência às drogas anti-tuberculose de 1995 a 1997;

2. Determinar a confiabilidade do teste de susceptibilidade às drogas usadas no tratamento da tuberculose segundo região fisiográfica brasileira estudada no inquérito de resistência às drogas anti-tuberculose de 1995 a 1997.

Metodologia

Segundo o planejamento do inquérito, nas unidades participantes todos os sintomáticos respiratórios que procuraram assistência foram examinados e seus espécimes encaminhados para a realização da baciloscopia direta.

Em seguida, pesquisadores locais realizaram entrevistas com os pacientes para a caracterização da condição de que o paciente já fez tratamento especifico para tuberculose anteriormente (Quadro 1). Os pacientes foram então classificados como suspeito de retratamento, o que implicava numa "investigação" pela Coordenação Estadual da Pesquisa (CEP) em outras fontes indicadas, que poderá confirmar esta suspeita e identificar a droga e a freqüência que a droga foi usada. Estas fontes eram os prontuários das unidades de saúde referidas pelos pacientes e o banco de registros de pacientes notificados na Secretaria Estadual de Saúde. Ocorre que durante o planejamento, a equipe de coordenação decidiu investigar a ocorrência de notificações anteriores para todos os pacientes arrolados nesta pesquisa com a intenção de determinar a validade da entrevista nos moldes que ela foi proposta.

Quadro 1 – Perguntas realizadas durante a entrevista dos pacientes

Caracterização do tratamento:

Pergunta 1: Já fez tratamento para tuberculose ?

Pergunta 2: Já teve tosse e catarro mais de quatro semanas alguma vez antes ?

Pergunta 3: Antes dessa doença, ja teve tosse e catarro com sangue ?

Pergunta 4: Já se internou com doença do pulmão ?

Condição para a investigação:

Há suspeita de tratamento anterior de tuberculose ?

Unidade de Saúde em que foi atendido _____

Para que isto ocorresse, as FICHAS 1 foram recolhidas semanalmente nas unidades de saúde pela CEP que, neste momento, checava se todos pacientes com exame baciloscópico direto positivo foram entrevistados e se os formulários estão completamente e adequadamente preenchidos. Como todos os pacientes que entraram na pesquisa foram investigados, a classificação da entrevista pode ser comparada com o banco de registro de tuberculose. As medidas de validade utilizadas nesta pesquisa foram a sensibilidade e a especificidade[9, 10].

Quadro 2 – Comparação dos resultados do teste estudado e do padrão-ouro

		Padrão - ouro	
		+	-
teste	+	A	B
		C	D

A sensibilidade refere-se à capacidade do teste em corretamente classificar indivíduos que apresentam a característica em questão e é definida usando a notação do Quadro 2, assim:

(Equação 1)

$$Sen = \frac{A}{(A+C)}$$

A especificidade diz respeito à capacidade do teste em corretamente identificar os indivíduos que não apresentam a característica em questão e é definida assim:

(Equação 2)

$$Esp = \frac{D}{(B+D)}$$

Os dados coletados na pesquisa foram armazenados em dois bancos de dados informatizados separados: um referente aos dados de identificação e da entrevista para a identificação da situação de tratamento prévio da tuberculose (FICHA 1) e ouro com os dados laboratoriais (FICHA 2). Os dois bancos tinham variáveis comuns que permitia a combinação e atualização destes arquivos. Um terceiro banco de dados foi criado para os resultados da replicação dos exames no Laboratório de Referência Nacional no Centro de Referência Prof. Hélio Fraga.

Exames laboratoriais da pesquisa

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[11].

A confiabilidade das mensurações realizadas em uma pesquisa refere-se a consistência com que os resultados são produzidos ou seja, é capacidade de reproduzir um resultado se a avaliação fosse feita em dois momentos diferentes. Por isto, a apreciação da confiabilidade se baseia na repetição da medida e na comparação dos resultados obtidos[7].

As duas abordagens mais usadas para a avaliação da confiabilidade de exame são:

1. a comparação com resultados obtidos pela utilização de um mesmo teste, em diferentes momentos, para avaliar sua estabilidade;
2. a apreciação da equivalência dos resultados obtidos, quando um mesmo fenômeno é avaliado através de um teste mas por vários observadores ao mesmo tempo;

A escolha da medida de confiabilidade de um teste depende do tipo de resultados por ele produzidos. Por exemplo, se o resultado for dado por uma variável contínua (o peso do indivíduo), ou uma variável ordinal (nível sócio-econômico), ou ainda, uma variável nominal (como uma classificação diagnóstica). Para cada tipo, existe uma medida adequada. No nosso estudo a ocorrência de resistência corresponde a uma variável nominal e sua confiabilidade deve ser medida pelo coeficiente Kappa de Cohen[12].

Quadro 3 – Comparação dos resultados do teste de dois laboratórios

		Laboratório1 +	
Laboratório 2	+	X_{i11}	X_{i12}
	-	X_{i21}	X_{i22}

De acordo com a notação usada no Quadro 3, a equação que fornece o valor de kappa é dada por

(Equação 3)

$$\hat{k} = \frac{N\sum_{i=1}^{r} x_{ii} - \sum_{i=1}^{r} x_{i+}x_{+i}}{N^2 - \sum_{i=1}^{r} x_{i+}x_{+i}}$$

onde,

+ representa o somatório em cada linha e coluna;

r é o número de linhas e de colunas;

N é o número total de pontos, o somatório de toda a matriz;

Dividindo o numerador e o denominador por N^2

(Equação 4)

$$\hat{k} = \frac{\theta_1 - \theta_2}{1 - \theta_2}$$

onde

(Equação 5)

$$\theta_1 = \frac{\sum_{i=1}^{r} x_{ii}}{N}$$

$$\theta_2 = \frac{\sum_{i=1}^{r} x_{i+} x_{+i}}{N^2}$$

A análise de concordância dos resultados dos exames laboratoriais foi feita com um banco de dados que incluía tanto os resultados dos exames de replicação como dos Laboratórios estaduais. Então, medidas pontuais e intervalares destes coeficientes Kappa foram calculados para os resultados de exames por região fisiográfica estudada. Cabe lembrar que durante o planejamento da pesquisa, pretendia-se avaliar a confiabilidade deste exame de modo contínuo para que a qualidade dos exames fosse garantida. Era considerada como qualidade ideal dos resultados quando o valor do coeficiente de Kappa calculado fosse igual ou superior a 0,95 e resultados inferiores previam adoção de medidas para corrigir possíveis problemas nos laboratórios participantes.

Resultados

Foram recrutados neste inquérito 5.138 pacientes de tuberculose pulmonar baciloscopia positiva, em 13 unidades federadas brasileiras, no período de 1995 a 1996 (Amazonas, Pará, Ceará, Pernambuco, Bahia, Goiás, Distrito Federal, Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo, Santa Catarina e Rio Grande do Sul). Destes, 4.272 (83%) eram virgens de tratamento e 866 (17%) tinham sido submetidos a tratamento prévio. A proporção de pacientes com tratamento prévio variou de 12,1% na região Centro-Oeste, 13,1% no Norte, 15,6% no Nordeste, 16,4% no Sul até 16,7% no Sudeste.

A validade da entrevista

A sensibilidade global da entrevista foi de 97,8% e a especificidade foi de 65,3%. A mais alta sensibilidade foi 98,5% na região Sudeste (SD) e é a mais baixa 95,0% na região Centro-Oeste (CO). As entrevistas no Norte (NO), Nordeste (NE) e Sul (SU) tiveram sensibilidades de 98,0%, 97,6% e 98,3% respectivamente. A especificidade foi 78% no Norte, 57% no Nordeste, 66,8% no Sudeste, 80% no Centro-Oeste e 56,5% no Sul.

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

Região	Pergunta 1		Pergunta 2		Pergunta 3		Pergunta 4		Entrevista	
	Sen	Esp	Sen	Esp	Sen	Esp	Sen	Esp	Sen	Esp
Norte	99,6	79,0	98,9	45,0	89,9	68,4	74,8	91,4	98,0	78,0
Centro-Oeste	94,0	67,7	99,8	52,3	79,9	70,8	92,8	93,2	95,0	80,0
Nordeste	98,0	71,2	95,4	49,7	87,9	54,4	78,1	89,3	97,6	57,0
Sudeste	100,0	59,1	99,5	61,5	93,9	71,3	84,9	88,7	98,5	66,8
Sul	99,1	71,0	98,3	40,7	89,5	55,6	78,8	82,4	98,3	56,5
Brasil	99,5	67,8	97,4	51,2	90,2	74,8	75,7	91,9	97,8	65,3

Sen - Sensibilidade, Esp - Especificidade

Na tabela 1 pode ser observada que tiveram melhor sensibilidade as perguntas 1 e 2 e menores valores as perguntas 4 e 3. Os valores da especificidades foram menores do que os da sensibilidade, mas a pergunta 4 teve os maiores valores de especificidade para todas as regiões. Quanto à performance das entrevistas por regiões, observa-se que as maiores sensibilidades foram observadas no Sudeste e Sul, enquanto que as melhores especificidades foram observadas no Centro-Oeste e no Norte.

A confiabilidade dos testes de sensibilidade

Os coeficientes kappa para os testes de susceptibilidade foram 0,887 para a isoniazida, 0,971 para rifampicina, 0,856 para estreptomicina,

0,503 para pirazinamida, 0,768 para etionamida e 1,000 para etambutol.

Tabela 2 – Achados de resistência às drogas do tratamento da tuberculose no Brasil

Região	Número de amostras	Coeficiente kappa segundo droga estudada					
		INH	RMP	SM	PZA	ETH	EMB
Norte	122	0,975	1,000	0,889	0,683	0,945	1,000
Centro-Oeste	77	0,804	1,000	0,928	1,000	1,000	1,000
Nordeste	197	0,849	0,934	0,935	1,000	0,971	1,000
Sudeste	85	0,983	1,000	0,811	0,554	0,798	1,000
Sul	71	0,987	1,000	0,684	1,000	1,000	1,000
Brasil	552	0,887	0,971	0,856	0,503	0,768	1,000

As maiores concordâncias foram observadas para os testes de susceptibilidade à rifampicina, isoniazida, estreptomicina e etambutol. A pior performance ocorreu com a pirazinamida. Os testes realizados nas regiões Sudeste e Sul também apresentaram valores levemente superiores aos observados para as demais regiões. Enquanto para a isoniazida o Sudeste e Sul apresentaram melhor concordância, para a estreptomicina a melhor concordância observou-se nas regiões Nordeste, Centro-Oeste e Norte.

Discussão

A entrevista realizada nesta investigação foi capaz de identificar satisfatoriamente os casos de tuberculose com resistência primária e adquirida. Sua elevada sensibilidade indica que a abordagem da entrevista seria particularmente útil no rastreamento de casos de resistência. Infelizmente não foram localizados outras pesquisas que avaliassem a validade de entrevistas como a usada nesta pesquisa.

As duas primeiras perguntas apresentaram sensibilidade mais elevadas provavelmente por motivos diferentes. A primeira pergunta, como esperado, capta a maioria dos pacientes com tratamento prévio porque usa uma linguagem direta e refere o nome da doença. A segunda pergunta questiona a presença de sinais e sintomas mais freqüentes na tuberculose, mas que também ocorrem em outras doenças.

A terceira pergunta apresenta melhor especificidade do que as duas primeiras porque questiona a presença de um sinal específico, a hemoptise. A quarta pergunta teve a especificidade mais elevada, talvez porque se refere à internação que em geral está relacionada a gravidade da doença.

Quanto aos testes laboratoriais usados, foram observados elevados índices de concordância para todas as drogas, exceto para a pirazinamida. Cabe ressaltar que quando são utilizadas as proporções de resultados concordantes em vez do coeficiente kappa, os valores superam o nível de 85%. A performance dos testes para a isoniazida, rifampicina e estreptomicina foram muito satisfatórias.

Em conclusão, pode-se afirmar que tanto as entrevistas como os testes laboratoriais foram realizados de forma satisfatória.

Referências bibliográficas

1. Chaulet P, Raviglione M, Bustreo F. Epidemiology, control and treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Drugs 1996;52(Suppl 2):103-7; discussion 107-8.

2. Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. N Engl J Med 1998;338(23):1641-9.

3. Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, Kim SJ, Reniero A, et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. N Engl J Med 2001;344(17):1294-303.

4. Raviglione MC, Gupta R, Dye CM, Espinal MA. The burden of drug-resistant tuberculosis and mechanisms for its control. Ann N Y Acad Sci 2001;953:88-97.

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. WHO TP, IUATLD. Guideline for Surveillance of Drug Resistance in tuberculosis. WHO/tb94 1994;178.

7. Szklo M, Nieto FJ. Epidemiology : beyond the basics. Gaithersburg, Md: Aspen; 2000.

8. Braga JU. Epidemiologia aplicada à clinica: um enfoque científico do uso da informação médica / Applied epidemiology to clinical: a scientific approach of use medical information: diagnostic test. In: Estudos em Saúde coletiva. Rio de Janeiro: UERJ/IMS; 1999. p. 19 p.

9. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic research : principles and quantitative methods. Belmont, Calif.: Lifetime Learning Publications; 1982.

10. Hennekens CH, Buring JE, Mayrent SL. Epidemiology in medicine. 1st ed. Boston: Little Brown; 1987.

11. Vareldzis BP, Grosset J, de Kantor I, Crofton J, Laszlo A, Felten M, et al. Drug-resistant tuberculosis: laboratory issues. World Health Organization recommendations. Tuber Lung Dis 1994;75(1):1-7.

12. Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions. 2d ed. New York: Wiley; 1981.