



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS ÁREA  
DE CONCENTRAÇÃO EM PATOLOGIA DAS DOENÇAS TROPICAIS

MICHELE LIMA DE BRITO

**AVALIAÇÃO EXTERNA DA QUALIDADE DAS BACIOSCOPIAS,  
PARA TUBERCULOSE, REALIZADAS NAS UNIDADES  
LABORATORIAIS PÚBLICAS NO MUNICÍPIO DE BELÉM (PARÁ).**

**Belém**

**2010**

MICHELE LIMA DE BRITO

**AVALIAÇÃO EXTERNA DA QUALIDADE DAS BACILOSCOPIAS,  
PARA TUBERCULOSE, REALIZADAS NAS UNIDADES  
LABORATORIAIS PÚBLICAS NO MUNICÍPIO DE BELÉM (PARÁ).**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Doenças Tropicais, do Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Doenças Tropicais.

Orientadora: Profa. Dra. Karla Valéria Batista Lima

**Belém  
2010**

## **FOLHA DE APROVAÇÃO**

MICHELE LIMA DE BRITO

### **AVALIAÇÃO EXTERNA DA QUALIDADE DAS BACILOSCOPIAS, PARA TUBERCULOSE, REALIZADAS NAS UNIDADES LABORATORIAIS PÚBLICAS NO MUNICÍPIO DE BELÉM (PARÁ).**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Doenças Tropicais, do Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Doenças Tropicais. Área de Concentração: Patologia das Doenças Tropicais.

Orientadora: Profa. Dra. Karla Valéria Batista Lima

Data/Local de aprovação: Belém, 04 de outubro de 2010.

Conceito:\_\_\_\_\_

Banca Examinadora:

---

Dr. José Maria dos Santos Vieira  
Universidade Federal do Pará- UFPA

---

Dr. José Ricardo dos Santos Vieira  
Universidade Federal do Pará- UFPA

---

Dra. Karla Tereza Silva Ribeiro  
Universidade Federal do Pará- UFPA

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por tudo...

À minha orientadora, Professora Dra. Karla Valéria Batista Lima, agradeço profundamente pela confiança, pelo estímulo, pelos constantes exemplos de perseveranças e pela ajuda em todas as etapas percorridas até a finalização deste trabalho.

Ao Esp. Kleyffson Alves de Miranda, diretor do Laboratório Central do Pará, por possibilitar o desenvolvimento deste projeto e pelo apoio a esta e outras atividades que reafirmam o prestígio do LACEN-PA como laboratório de saúde pública.

A Esp. Zelinda Habib Dantas de Santana, responsável pelo Serviço de Tuberculose do Laboratório Central do Pará, por permitir a realização deste projeto dentro do setor e acreditar no trabalho. Nada disto teria sido possível sem a presença dela. Agradeço também pelos ensinamentos repassados por sua ajuda em todos os momentos.

A Dra. Elisabeth Santos, diretora do Instituto Evandro Chagas, por possibilitar o desenvolvimento de parte deste projeto que por motivos metodológicos tiveram que ser excluído.

Agradeço imensamente a Msc. Ismari Perine Furlaneto por ser minha amiga, companheira e pela importante ajuda à execução do projeto, na utilização de programas de bioestatística, contribuição e revisão do trabalho escrito.

Aos meus pais, Elizabeth Lima de Brito e Marcelino Peixoto de Brito, pelo amor, pelo grande incentivo para os estudos e pela presença em todos os momentos importantes de minha vida.

Aos meus irmãos Marcelino Brito, Wellington Brito e Roselma Brito pela amizade, amor e por acreditarem na minha capacidade.

Aos meus filhos Barbara Brito e Carlos Eduardo Brito dos Santos, razões do meu viver, por serem pacientes e pela compreensão nos momentos da minha ausência.

Ao meu esposo Carlos Aquiles Silva dos Santos pelo exemplo de paciência, pelo amor e pela dedicação desde sempre.

Aos meus sogros Elza Santos e Carlos Sampaio dos Santos, pelo apoio incondicional.

Aos meus amigos de toda hora do LACEN-PA, Vera Lúcia, Elcy Fialho, Joana Veloso e Maria Terezinha.

Aos meus amigos do Instituto Evandro Chagas, Emilym Costa e Ana Roberta Fusco.

Ao Núcleo de Medicina Tropical- UFPA pela oportunidade.

Ao projeto Fundo Global TB-Brasil, por dar apoio às ações de combate a Tuberculose.

*“As grandes coisas não se realizam sem grandes dificuldades”.*

Voltaire (François-Marie Arouet) (1694-1778)

## RESUMO

A baciloscopia de escarro é o exame mais difundido para o diagnóstico e controle da Tuberculose (TB), por ser um método de simples execução e de baixo custo, porém possui baixa sensibilidade e especificidade. Para que a eficácia e eficiência deste método sejam atingidas, é necessário o estabelecimento e aplicações de normas padrão de execução e leitura de lâminas. Nesse sentido, é fundamental conhecer a qualidade do exame baciloscópico disponível em uma rede de laboratórios. O objetivo deste estudo foi avaliar a qualidade das baciloscopias para diagnóstico e controle da TB realizadas nas Unidades Laboratoriais (UL) pertencentes à rede pública de laboratórios do município de Belém, Pará, no ano 2007, 2008 e 2009. A avaliação foi dividida em três etapas, correspondentes ao ano de confecção das lâminas. Participaram 18 UL que enviaram, regularmente, ao Laboratório Central do Pará, todas as lâminas de baciloscopia confeccionadas por elas para a Avaliação Externa da Qualidade da Baciloscopia (AEQB), que utiliza o método de releitura cega dos esfregaços. Este método compreende uma avaliação técnica dos esfregaços, classificando-os como “Adequados” e “Inadequados”, além da análise de discordância de resultados Falso positivo (FP) e Falso negativo (FN). No período do estudo, 4.117 lâminas foram processadas pelas UL. Na 1ª etapa de avaliação, todas as 18 UL apresentaram lâminas que foram classificadas como inadequadas, sendo que este número diminuiu para 12 UL na 2ª etapa de avaliação e para seis UL na 3ª etapa. Em relação às discordâncias, 03 UL apresentaram discordâncias de FP e 03 UL de FN. Os resultados obtidos no estudo reforçam a necessidade de manter e expandir a AEQB para todas as UL que realizam baciloscopia na rede de laboratórios.

Palavras-chave: tuberculose, baciloscopia, controle de qualidade externa.

## ABSTRACT

The sputum examination is the most widely used for diagnosis and control of tuberculosis (TB), as a method of simple execution, low cost, but has low sensitivity and specificity. For the effectiveness and efficiency of this method are met, it is necessary for the establishment and application of standard rules of execution and reading of slides. Thus, it is essential to know the quality of smear microscopy available in a laboratory network. The aim of this study was to evaluate the quality of sputum for diagnosis and control of TB conducted in Units Laboratory (UL) belonging to the public laboratories in Belém, Pará, in 2007, 2008 and 2009. The evaluation was divided into three stages, corresponding to the year of manufacture of the sputum blades. Participants UL 18 that sent regularly to the Central Laboratory of Para, all smear slides prepared by them for External Quality Assessment of Smear (AEQB), which uses the method of blind rereading of smears. This method involves a technical evaluation of the smears, describing them as "Adequate" and "Inappropriate", besides the analysis of discrepant results False Positive (FP) and false negative (FN). During the study period, 4117 samples were processed by UL. In the first stage of evaluation, all 18 UL had blades that were classified as inadequate, and this number decreased to 12 UL in the 2nd stage of evaluation and UL for six at the 3rd step. Regarding disagreements, disagreements had 03 UL 03 UL FP and FN. The results obtained in this study reinforce the need to maintain and expand AEQB for all UL performing smear in the network of laboratories.

Keywords: tuberculosis, smear, external quality control.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.	Estimativa das taxas de incidência de TB em 2008 .....	19
Figura 2.	Fotomicrografia de micobactéria corada pela técnica de Ziehl-Neelsen .....	21
Quadro 1.	Tipos de amostras utilizadas no diagnóstico laboratorial da Tuberculose .....	31
Figura 3.	Aspecto físico do escarro .....	32
Figura 4.	Fluxo da avaliação externa da qualidade da baciloscopia .....	42
Quadro 2.	Classificação do esfregaço e coloração das lamínas de acordo com o Controle Externo da Qualidade da Baciloscopia .....	45
Figura 5.	Esfregaços das UL que na análise macroscópica foram classificadas como delgada .....	52
Figura 6.	Esfregaços processados por três UL incluídas no estudo, classificados como satisfatórios .....	54
Figura 7.	Evolução dos itens do roteiro de visita técnica das 18 unidades laboratoriais no ano de 2007, 2008 e 2009 .....	60

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Número de casos novos de Tuberculose no Estado do Pará, distribuídos por faixa etária e forma clínica, 2008.....	20
Tabela 2.	Rede de laboratórios para o diagnóstico e controle da Tuberculose no Estado do Pará, ano de 2009.....	29
Tabela 3.	Modelo utilizado para avaliação da concordância entre os resultados obtidos nas leituras realizadas pelo LL e a releitura efetuada pelo LR. 46	
Tabela 4.	Relação das Unidades Laboratoriais da rede de laboratório para o diagnóstico da TB no município de Belém-PA e exames disponíveis, ano de 2007-2009.....	49
Tabela 5.	Produção de baciloscopia das Unidades Laboratoriais públicas do município de Belém, referente ao ano de 2007, 2008 e 2009 .....	51
Tabela 6.	Resultados da 1ª avaliação das características técnicas das lâminas de escarro para tuberculose, realizada em 18 UL de Belém-PA.....	53
Tabela 7.	Resultado da 2ª avaliação das características técnicas das lâminas de escarro para tuberculose, realizada em 18 UL de Belém-PA.....	55
Tabela 8.	Resultado da 3ª avaliação das características técnicas das lâminas de escarro para tuberculose, realizada em 18 UL de Belém-PA.....	56
Tabela 9.	Avaliação da concordância observada entre os resultados da leitura efetuada pelas UL e a releitura realizada pelo Laboratório de Referência, de acordo com Rosner (2000) .....	58

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAN	<i>Amplificação de Ácido Nucléico</i>
AEQ	Avaliação Externa da Qualidade
AEQB	Avaliação Externa da Qualidade da Baciloscopia
BAAR	Bacilo Álcool-Ácido Resistente
BCG	Bacille Calmette-Guérin
CC	Centros Colaboradores
CEP/ IEC	Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Evandro Chagas
CEQB	Controle Externo da Qualidade da Baciloscopia
CGLAB	Coordenação Geral de Laboratórios
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CMTB	Complexo <i>M. tuberculosis</i>
CQI	Controle de Qualidade Interno
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
FN	Falso Negativo
FP	Falso Positivo
IS	Sequências de Inserção
LACEN-PA	Laboratório Central do Pará
LL	Laboratórios Locais
LF	Laboratórios de Fronteira
LRE	Laboratórios de Referência Estadual
LRM	Laboratórios de Referência Municipal
LRN	Laboratórios de Referência Nacional
LRR	Laboratórios de Referência Regional
<i>M. africanum</i>	<i>Mycobacterium africanum</i>
<i>M. bovis</i>	<i>Mycobacterium bovis</i>
<i>M. canetti</i>	<i>Mycobacterium canetti</i>
<i>M. caprae</i>	<i>Mycobacterium caprae</i>
<i>M. leprae</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>
<i>M. microti</i>	<i>Mycobacterium microti</i>
<i>M. pinnipedii</i>	<i>Mycobacterium pinnipedii</i>
MNT	Micobactérias Não Tuberculosas
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MS	Ministério da Saúde
MQ	Melhoria de Qualidade
N	Não
OMS	Organização Mundial de Saúde
pb	Pares de Bases
PCR	<i>Polimerase Chain Reaction</i>
PCT	Programa de Controle da Tuberculose
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
POP	Procedimento Operacional Padrão
SGQ	Sistema de Garantia da Qualidade
s	Sim
SI	Supervisão Interna
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SR	Sintomáticos Respiratórios

<i>SRE</i>	Sintomático Respiratório Esperado
<i>SUS</i>	Sistema Único de Saúde
TB	Tuberculose
UL	Unidades Laboratoriais
ZN	Ziehl-Neelsen

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	14
1.1	APRESENTAÇÃO.....	14
1.2	BREVE HISTÓRICO DA TUBERCULOSE.....	16
1.3	EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE.....	18
1.4	AGENTE ETIOLÓGICO.....	19
1.5	TRANSMISSÃO.....	22
1.6	DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE.....	23
1.6.1	<b>Diagnóstico Bacteriológico da Tuberculose</b> .....	24
1.6.2	<b>Diagnóstico da Tuberculose por Métodos de Biologia Molecular</b> .....	25
	<b>Hierarquização da Rede de Laboratórios do Sistema Único de</b>	
1.6.3	<b>Saúde para o Diagnóstico e Controle da Tuberculose</b> .....	27
	Rede de Laboratórios do Estado do Pará para o Diagnóstico e Controle	
1.6.3.1	da Tuberculose.....	28
1.6.4	<b>Importância e Qualidade da Baciloscopia para o Diagnóstico da</b>	
	<b>Tuberculose</b>	30
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	38
2.1	OBJETIVO GERAL.....	38
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	38
<b>3</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	39
3.1	MODELO DE ESTUDO.....	39
3.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	39
3.3	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	39
3.4	ASPECTOS ÉTICOS.....	39
3.5	UNIVERSO DO ESTUDO.....	40
3.6	DESCRIÇÃO DA REDE DE LABORATÓRIOS DO MUNICÍPIO.....	40
3.7	AVALIAÇÃO EXTERNA DA QUALIDADE DA BACILOSCOPIA.....	41
3.7.1	<b>Fluxo de Envio de Lâminas das Unidades Laboratoriais</b> .....	43
3.7.2	<b>Amostragem e Seleção das Lâminas</b> .....	43
3.7.3	<b>Avaliação Técnica das Lâminas e Análise de Concordância</b> .....	44
3.7.4	<b>Visita Técnica</b> .....	47

3.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	47
<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>48</b>
	REDE DE LABORATÓRIO PARA O DIAGNÓSTICO DA	
4.1	TUBERCULOSE.....	48
	<b>Quantidade de UL Existentes, Participação no AEQB e Exames</b>	
<b>4.1.1</b>	<b>Disponíveis na Rede de Laboratório .....</b>	<b>48</b>
<b>4.1.2</b>	<b>Produção de Baciloscopia nas Unidades Laboratoriais.....</b>	<b>50</b>
	AVALIAÇÃO TÉCNICA DAS LÂMINAS PROCESSADAS PELAS	
4.2	UNIDADES LABORATORIAIS.....	51
<b>4.2.1</b>	<b>Avaliação das Características do Esfregaço e Coloração.....</b>	<b>51</b>
	<b>Avaliação da Concordância entre os Resultados das Leituras e</b>	
<b>4.2.2</b>	<b>Releituras .....</b>	<b>56</b>
<b>4.2.3</b>	<b>Itens Avaliados na Visita Técnica.....</b>	<b>59</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>61</b>
5.1	REDE DE LABORATÓRIO.....	61
5.2	AVALIAÇÃO TÉCNICA.....	64
<b>5.2.1</b>	<b>Melhoria na Qualidade Técnica das Lâminas.....</b>	<b>69</b>
5.3	VISITA TÉCNICA.....	71
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>74</b>
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>75</b>
	<b>APÊNDICE.....</b>	<b>87</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>89</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 APRESENTAÇÃO

A tuberculose (TB) continua sendo um importante problema de saúde, por ser a maior causa de morte por doença infecciosa, o que exige o desenvolvimento de estratégias para o seu controle considerando aspectos humanitários, econômicos e de saúde pública. A doença acomete principalmente o pulmão (tuberculose pulmonar), mas também pode atingir pele, rins, fígado, cérebro, ossos, assim como invadir a corrente sanguínea e disseminar por todo o corpo (tuberculose miliar). Tem como característica ser universal e atingir preferencialmente indivíduos imunossuprimidos e/ou que vivam em condições sócio-econômicas desfavoráveis (CAVALCANTI, 2006; MS, 2010).

O Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT), por meio de ações de diagnóstico precoce e tratamento adequado dos casos, pretende reduzir a transmissão do bacilo da TB na população, desta forma, a vigilância epidemiológica tem como principais objetivos diagnosticar precocemente casos novos de TB, identificar as possíveis fontes de infecção dos fatores de risco associados à doença, monitorar o perfil de susceptibilidade aos tuberculostáticos e o desfecho do tratamento dos casos identificados. Estima-se que o indivíduo bacilífero infecta, pelo menos, dez de seus contactantes por ano. Portanto, o diagnóstico precoce contribui no sentido de instituir rapidamente o tratamento e assim romper a cadeia de transmissão da doença (BACHA, 2005; BRASIL, 2009).

De modo geral, o diagnóstico laboratorial da TB pode ser realizado pelas chamadas técnicas laboratoriais convencionais, como o exame de baciloscopia, o teste tuberculínico, a radiografia do tórax, o cultivo do microrganismo e os testes bioquímicos. A cultura pelo método de Löwestein Jansen constitui a prova “padrão-ouro” para o diagnóstico da TB (CASTELO FILHO, 2004; KRITSKI, 2005; WATT, 2000). Técnicas complementares como a Cromatografia Líquida de Alta Performance (CLAE), métodos de detecção direta e os métodos automatizados

estão sendo cada vez mais utilizados com o objetivo de aumentar a rapidez e a sensibilidade das técnicas diagnósticas (BRASIL, 2008; CASTELO FILHO, 2004).

Em relação ao diagnóstico bacteriológico, a baciloscopia é a ferramenta primária para o diagnóstico da TB pulmonar, além de ser útil para avaliar a resposta ao tratamento (STEINGART et al., 2006). É um exame simples, rápido e econômico, porém carece de especificidade, podendo ser positiva na presença de qualquer espécie do gênero *Mycobacterium* (BRASIL, 2002a, 2008; MS, 2010).

A sensibilidade da baciloscopia também é baixa, pois o número mínimo de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) necessário para produzir um esfregaço com resultado positivo é estimado entre 5.000 a 10.000 bactérias por mililitro de escarro (BRASIL, 2008; VAN DER ZANDEN et al., 1998). A eficácia do diagnóstico por esta técnica depende que ela seja realizada de maneira correta, desde a coleta do material até a preparação da lâmina, obedecendo às recomendações do Ministério da Saúde (MS) específicas para a baciloscopia da TB e dentro dos padrões de qualidade.

No Brasil, para o diagnóstico laboratorial dos pacientes sintomáticos respiratórios (SR) – que são os que apresentam tosse e expectoração há mais de três semanas e constituem os casos suspeitos de TB – é importante a realização da baciloscopia, visando detectar de imediato os casos infecciosos de TB pulmonar. No ano de 2005, 64% dos casos novos notificados como TB pulmonar apresentaram baciloscopia positiva (WHO, 2007).

A baciloscopia é um procedimento diagnóstico com sensibilidade entre 25% e 65%, considerada baixa quando comparada com a da cultura. O que geralmente não é levado em conta é que esta sensibilidade varia com a qualidade e o tipo da amostra e também com a variação quanto aos padrões de realização da técnica, que é realizada por diferentes profissionais (OMS, 1998). Desta forma, é necessário garantir a qualidade destes exames, através da identificação dos erros mais frequentes, da descrição de procedimentos e controles que minimizem a probabilidade de produzir falsos resultados ou baixos rendimentos, a fim de alcançar a qualidade técnica do diagnóstico laboratorial (BRASIL, 2008; TOMAM, 2004)

Estudos realizados em diversos países, como Argentina (LATINI et al., 1986), Colômbia (LEON et al., 1993), Taiwan (CHIANG et al., 2005) e Brasil (KUSANO et al., 2001; SOUZA et al., 2007) têm avaliado a qualidade das baciloscopias realizadas nas unidades laboratoriais, obtendo-se variações quanto à qualidade técnica destes exames e a emissão de resultados falsos.

O exame baciloscópico possui como limitação a não diferenciação entre a infecção por *M. tuberculosis* ou por outras bactérias do gênero, comumente denominadas Micobactérias Não Tuberculosas (MNT). Estima-se que 1 a 2% dos casos de TB com baciloscopia positiva diagnosticada como *M. tuberculosis* são na verdade causados por MNT, e a maioria destes é esclarecido somente após a realização da cultura. No entanto, a baciloscopia é a técnica mais disponível e utilizada em nosso meio (MS, 2010).

## 1.2 BREVE HISTÓRICO DA TUBERCULOSE

Presume-se que o gênero *Mycobacterium* tenha surgido há mais de 150 milhões de anos. As mais primitivas documentações encontradas de TB são do Egito, Índia, China, com datas de 5.000, 3.300 e 2.300 anos atrás, respectivamente, através de típicas anormalidades esqueléticas em múmias egípcias e indianas (DANIEL, 2006).

O termo grego *phthisis* denominava a TB, por volta de 460 anos antes de Cristo, Hipócrates identificou esta doença como a mais disseminada e abrangente da época (LEÃO & PORTALLES, 2007). Em 1546, o escritor Girolamo Fracastoro explicou a natureza contagiosa da TB, supondo que lençóis e vestuários poderiam conter partículas contagiosas, capazes de sobreviver por até dois anos. Na Europa a epidemia da TB conhecida com “Peste Branca” teve início, provavelmente no século XVII e se disseminou para os próximos 200 anos. Em 1720, o médico Inglês Benjamim Martem foi o primeiro a especular que a TB poderia ser causada por criaturas minuciosas vivas, que após envolver o organismo, poderia gerar lesões e sintomas da TB pulmonar (LEÃO & PORTALLES, 2007).

No dia 24 de Março do ano de 1882 em Berlim, o microbiologista Robert Koch, descreveu o agente etiológico da TB, *Mycobacterium tuberculosis*, ou bacilo de Koch, demonstrando que o microrganismo era o causador da doença. Em 1905 Koch recebeu o prêmio Nobel da Medicina por sua descoberta (LEÃO & PORTALLES, 2007).

No final do século XIX, teve início a luta contra a TB, no Brasil, com a criação das “Ligas Contra a Tuberculose” que priorizava a construção de sanatórios. Na época os esforços foram orientados para a obtenção da cura espontânea da doença. Tais esforços foram caracterizados por uma boa alimentação e bastante repouso (FERNANDES et al., 1993).

De 1908 a 1919, Albert Calmett e Camille Guérin desenvolveram uma vacina através de uma linhagem de *Mycobacterium bovis*, chamada Bacille Calmette-Guérin ou BCG. A partir de 1927 sob o monitoramento da Liga Brasileira Contra a Tuberculose, começava a vacinação nos recém nascidos. No Brasil no Rio Grande do Sul e em São Paulo, foram organizados laboratórios para produção e distribuição da BCG (MAC DOWELL, 1949).

O tratamento da doença era feito com medicamentos pouco eficazes. Algumas descobertas no campo científico e assistencial na Europa repercutiram amplamente no Brasil, motivando a criação de organizações para o combate da TB. Os primeiros métodos de profilaxia foram à aeração, a dieta alimentar, o internamento em sanatórios e os abrigos ou colônias agrícolas (FAILLACE, 1948).

Com a introdução de fármacos tuberculostático, na década de 50 juntamente com a estruturação do plano de controle da TB, das atividades do programa e do reforço com o sucesso quimioterápico, o resultado quanto ao número de casos de TB teve uma acentuada redução da infecção e da taxa de mortalidade. A doença se tornou muito controlada, mas não desaparecida. Então, em 1985, os casos começaram a aumentar em países industrializados, as razões identificadas inicialmente para esse aumento foram: a epidemia da SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), o aumento da população prisional, condições de

moradia, e o aumento da migração de países onde a TB é endêmica (PALOMINO et al., 2007).

Desta forma, desde 1993 a TB é reconhecida como emergência global pela Organização Mundial de Saúde (OMS), pois se estima que ela seja a maior causa de doença e morte no mundo por um único agente infeccioso (WHO, 2008).

### 1.3 EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE

De acordo com a OMS, baseando-se na vigilância e no levantamento dos dados, em 2008 foram estimados no mundo uma incidência de 9,4 milhões de casos, o que corresponde 139 casos em 100.000 habitantes. Uma análise preliminar indica que as mulheres representam 3,6 milhões de casos. Vale ressaltar que estas estimativas consideram todas as formas de apresentação da TB, sendo que a pulmonar responde por 80% a 90% dos casos e a extrapulmonar por 10% a 20% (WHO, 2009). A Figura 1 apresenta as taxas de incidência mundial estimadas no ano de 2008.

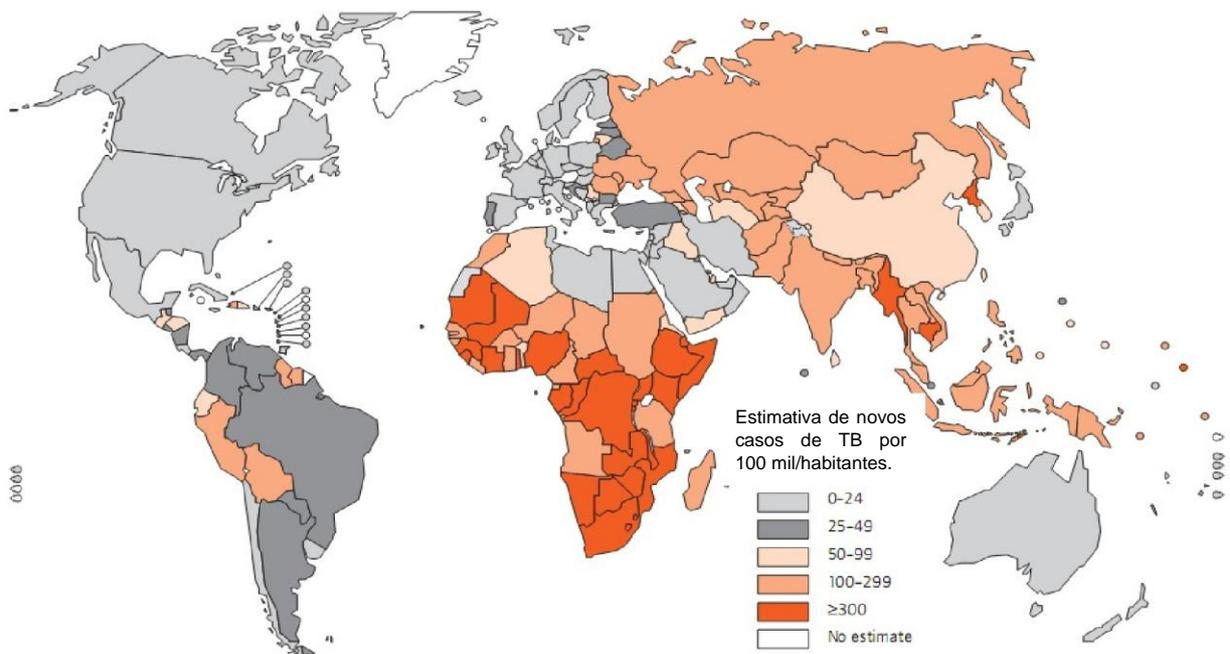


Figura 1. Estimativa das taxas de incidência de TB em 2008 (WHO, 2009).

A situação nacional da TB de acordo com os dados de 2008 foi de 70.989 casos novos, o que demonstra um pequeno recuo em relação ao ano de 2007 (72.194). A queda mantém o Brasil em 19º posição entre os países que apresentam maior incidência da infecção (WHO,2009). O número de óbitos teve ligeiro recuo de 4.823 para 4.735. De acordo com o MS, a enfermidade não apresenta avanços significativos porque os pacientes abandonam o tratamento nos primeiros sinais de melhora.

As maiores incidências estão nos estados do Rio de Janeiro (68,64/100.000 habitantes), Amazonas (67,88), Pernambuco (47,61), Pará (43,72), Ceará (43,20) e Rio Grande do Sul (42,53). As menores taxas de incidências do país foram registradas no Distrito Federal (13,73), Tocantins (13,67) e Goiás (13,91) (FUNDO GLOBAL, 2010; SBI, 2010).

No Pará, em 2008, foram notificados 3.123 casos novos de TB, considerando todas as formas, de acordo com dados mostrados na Tabela 1. Tabela 1. Número de Casos Novos de Tuberculose no Estado do Pará, distribuídos por faixa etária e forma clínica, 2008.

Faixa Etária	Pulmonar	Extra Pulmonar	Total
0 a 14 anos	77	36	113
15 anos e mais	2.638	372	3.010
Total	2.715	408	3.123

Fonte: SINAN WEB, 2010.

#### 1.4 AGENTE ETIOLÓGICO

O gênero *Mycobacterium* é constituído por espécies do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae* e outras que atualmente são denominadas de MNT (COLLINS, 1997). Até o momento, 152 espécies, incluindo subespécies, estão registradas na lista de nomes bacterianos aprovados (DSMZ, 2009).

O *Mycobacterium tuberculosis*, principal agente causador da TB, é membro do gênero *Mycobacterium* e um dos componentes do complexo *M. tuberculosis* (CMTB). Este complexo inclui, além do *M. tuberculosis*, as espécies *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae* e *M. pinnipedii* (BIFANI et al., 2009; CATALDI & ROMANO, 2007; EUZÉBY, 2009; MATHEMA et al., 2006).

As micobactérias apresentam forma de bastonetes finos, ligeiramente curvos ou retos, medem de 0,2 a 0,6µm de diâmetro e 1 a 10µm de comprimento, como mostra a Figura 2. São imóveis, não esporulados, acapsulados e aeróbios estritos. No citoplasma desses microrganismos são produzidas as enzimas necessárias à biossíntese celular, dentre elas, a nitrato-redutase. Ainda no citoplasma encontram-se os grânulos de polifosfatos, os quais são utilizados em atividades energéticas, como a multiplicação (BRASIL, 2001). A membrana celular sintetiza pigmentos carotenóides e niacina, que são utilizados em testes de identificação do *M. tuberculosis*.

Esses bacilos possuem ácidos micólicos de alto peso molecular (60 a 90 carbonos) em suas paredes celulares. As proporções de bases de guanina (G) mais citosina (C) em seu ácido desoxirribonucléico (DNA) variam entre 62 a 70% (WOODS, 2008)

Quando coradas pela técnica de Ziehl-Neelsen (ZN), as micobactérias retêm o corante fucsina mesmo após descoloração com solução álcool-ácido, de forma que esta característica classifica como bacilo álcool-ácido resistente (BAAR). Devido possuir parede celular rica em ácidos micólicos, as micobactérias apresentam maior resistência à dessecação, ao tratamento com ácidos, detergentes, soluções cáusticas e a alguns antibióticos (CHAUHAN, 2006).



Figura 2 Fotomicrografia de micobactéria corada pela técnica de Ziehl- Neelsen (Ampliado 1000X).

Fonte: Centers for Disease Control and Prevention, 2009.

Disponível em:<<http://phil.cdc.gov/phil/details.asp>>.

A investigação da TB tem alcançado grandes progressos, principalmente com a disponibilidade da sequência completa do genoma do *M. tuberculosis* H37Rv, sequenciado em 1998, que é constituído por 4.411.529 pares de bases (pb). O genoma deste bacilo é rico em DNA repetitivo, como as sequências de inserção (IS), com mais de 32 tipos de IS diferentes já identificadas (COLE et al, 1998).

A sequência IS6110, pertencente à família IS3, é amplamente utilizada para estudos de identificação do CMTB e em estudos epidemiológicos devido à variabilidade da localização e dos diferentes números de cópias, que variam entre zero a 25 no genoma das micobactérias (MÖSTROM et al., 2002; VAN EMBDEN, 1993). Estas IS foram descritas em estudos anteriores e em recente metanálise como a sequência de maior acurácia no diagnóstico de TB (FLORES et al., 2005; QUEROL et al., 1995).

## 1.5 TRANSMISSÃO

Apesar de ser uma doença infecto-contagiosa, a difusão da TB é grandemente influenciada pelas condições econômicas e sociais da população. Prolifera em áreas de grande concentração humana, com precários serviços de

infra-estrutura urbana, onde coexistem a fome e a miséria. Por estes motivos, a sua incidência é maior nas periferias das grandes cidades, podendo, no entanto, acometer qualquer pessoa mesmo em áreas rurais (BRASIL, 2002a).

Quatro fatores determinam a probabilidade da transmissão de *M. tuberculosis*: 1) número de bacilos expelidos no ar; 2) concentração de organismos no ar, influenciados pelo espaço e ventilação; 3) tempo de exposição do indivíduo no ambiente contaminado e 4) estado imunológico do indivíduo exposto à contaminação (RIBEIRO et al., 1995).

A TB é transmitida por três vias diferentes: i) através da ingestão de material contaminado, como leite *in natura*, atualmente esses casos são raros. ii) através da inoculação direta do bacilo, o que ocorre geralmente entre os trabalhadores da área de saúde, os quais têm cinco vezes mais chances de contrair a doença, comparados com a população em geral. iii) a mais importante por propagar rapidamente a doença, o bacilo da TB é transmitido de pessoa a pessoa por via aérea, através de gotículas de 1,0 a 5,0µm de diâmetro, produzidas pelo indivíduo portador da forma clínica pulmonar, ao tossir, espirrar ou falar. Gotículas contaminadas são lançadas no ar, onde as mais pesadas se depositam e as mais leves permanecem em suspensão. Apenas 1% dos bacilos sobrevive por algumas horas nas gotículas suspensas, desde que não estejam expostas a ventilação e a luz solar (BRASIL; 1994; 2002a; SMITH, 2004).

Após inalação, as gotículas contendo os bacilos são levadas até a árvore brônquica e atingem os alvéolos, neste local o bacilo iniciará o processo patológico da doença, caso consiga sobreviver à defesa do organismo e de se multiplicar dentro do macrófago alveolar. Mesmo se a pessoa inalar quantidades baixas de bacilo, isso não impede de que esta desenvolva a doença. Em alguns indivíduos, a doença permanece em estado de latência, podendo durar por muitos anos. Em decorrência deste estado de latência, um terço da população mundial encontra-se infectada com o *M. tuberculosis*, no entanto, somente 2% a 5% destas pessoas desenvolverão a doença (ONYEBUJOH & ROOK, 2004).

Um paciente com a forma pulmonar bacilífera, principal fonte de disseminação da doença, se não tratado, pode infectar 10-15 pessoas por ano (BRASIL, 2001; KRITSKI et al, 2000). A identificação de pacientes sintomáticos respiratórios, a detecção do bacilo em tempo hábil, bem como a instituição do tratamento adequado, quebram a cadeia de transmissão do bacilo, evitando que mais pessoas adoeçam.

## 1.6 DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE

O diagnóstico é componente essencial no controle da TB e da maioria das doenças infecto-contagiosas, pois através da detecção da causa da infecção e a terapêutica eficaz quebra-se a cadeia de propagação entre os seres humanos (TOMAN, 2004). Assim, a melhor forma de prevenir é diagnosticar e curar oportunamente todos os casos de TB pulmonar por ser a forma clínica responsável pela transmissão da doença.

Diversas técnicas laboratoriais podem ser realizadas para o diagnóstico da TB, as quais são chamadas de técnicas convencionais e inovadoras. Dentro das técnicas convencionais, o diagnóstico bacteriológico realizado através da baciloscopia, método prioritário para o diagnóstico e acompanhamento dos casos de TB, e a cultura de micobactérias, considerada como “Padrão-Ouro” por apresentar alta sensibilidade e especificidade (CASTELO FILHO et al., 2004; PALOMINO et al., 2007). As técnicas inovadoras destacam-se por sua sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade, como os ensaios imunoenzimáticos e a amplificação de ácidos nucléicos pela Reação em Cadeia mediada pela Polimerase (PCR) (CUEVAS, 2003).

### 1.6.1 Diagnóstico Bacteriológico da Tuberculose

Apesar dos avanços tecnológicos na micobacteriologia, a baciloscopia, corada pelo método de ZN e seguindo técnica padronizada de observação ao

microscópio de campo claro, apesar de ser um método de simples execução, continua sendo particularmente importante no combate da TB por ser de baixo custo e por detectar os casos bacilíferos (BRASIL, 2001). Com base nas características álcool-ácido resistência das micobactérias após coloração com fucsina, o método de ZN é amplamente utilizado para o diagnóstico da TB. No entanto, esta técnica não é específica para o *M. tuberculosis*, sendo positiva na presença de quaisquer membros do CMTB e, para que o resultado seja positivo, são necessários em torno de 5.000 a 10.000 bacilos por mililitro de escarro (WAARD & ROBLEDO, 2007).

Para o diagnóstico laboratorial definitivo de TB, a cultura é o exame que permite a multiplicação e o isolamento do bacilo, a partir da semeadura da amostra clínica em meios de cultura específicos. É um método sensível e específico para o diagnóstico das doenças causadas por micobactérias, principalmente para a TB pulmonar e extrapulmonar. Diferentes meios podem ser utilizados para o isolamento, sendo que os mais comuns são o Löwenstein-Jensen e o Ogawa, preparados à base de ovos. Os meios de cultura à base de Agar (Middlebrook 7H10 e 7H11) ou meios líquidos (Middlebrook 7H9) são disponíveis comercialmente (BRASIL, 2008; WAARD & ROBLEDO, 2007).

O limite de detecção de bacilos da cultura é de 100 bacilos por mililitro de escarro, mas quando realizada com alta qualidade técnica é capaz de detectar de 10 a 100 bacilos cultiváveis por mililitro de escarro (BRASIL, 2008; RIEDER et al, 2007). É o método de referência para avaliar um novo método diagnóstico.

A cultura, quando realizada utilizando o escarro, pode, em geral, adicionar 20% de casos ao total daqueles de TB pulmonar não confirmados pela baciloscopia. Permite também a posterior identificação da espécie de micobactéria isolada e o teste de sensibilidade às drogas antituberculose, assim como a realização de várias técnicas moleculares. A especificidade da cultura para o diagnóstico da TB é maior do que 99%, sendo que a especificidade absoluta é conseguida quando são feitos os testes de identificação para o CMTB (OMS, 2004).

### **1.6.2 Diagnóstico da Tuberculose por Métodos de Biologia Molecular**

Como resultado das limitações dos métodos convencionais para o diagnóstico de TB, os testes de Amplificação de Ácido Nucléico (AAN) vem sendo desenvolvidos para detecção de *M. tuberculosis* diretamente de amostras clínicas, com a finalidade de melhorar a confiabilidade, especificidade e sensibilidade (PAI et al., 1997; SPRINGER et al., 1996; TELENTI et al., 1993). Muitos estudos já foram realizados e esses testes parecem ser uma alternativa promissora para um rápido e acurado diagnóstico de TB (DINNES et al., 2007).

Diversos autores têm investigado métodos moleculares, como a PCR com centenas de métodos descritos e que tem alta especificidade e aplicabilidade, (BAUMANIS et al., 2003; NEONAKIS et al., 2008, THIERRY et al., 1990), apresenta como característica mais importante à capacidade de amplificar exponencialmente cópias de DNA a partir de pouca quantidade de material (MESQUITA et al., 2001), podendo ser capaz de detectar até uma cópia de DNA de qualquer célula (BARNES, 1993; EISENACH et al., 1990).

A técnica da PCR pode ser utilizada na realização de estudos de DNA obtidos a partir dos mais diversos materiais, incluindo materiais de arquivo e de fontes escassas, como tecidos fixados em formol e embebidos em parafina e materiais fixados em lâminas coradas pelas técnicas de ZN, de Papanicolau e de Giemsa (BAREA et al., 2004; FURLANETO et al., 2008; MARCHETTI et al., 1998; POLJAK et al., 2000; VAN DER ZANDEN et al., 2003), possibilitando assim seu uso na realização de estudos retrospectivos.

Nas técnicas de AAN, a escolha da região do genoma a ser amplificada é importante para definir a especificidade da técnica. Uma das regiões mais estudadas e é a presença e a distribuição das sequências de inserção (*IS*), sendo a *IS6110* mais utilizada, com um comprimento de 1.355 pb pertencente à família *IS3*, descrita por Thierry et al (1990). Além de ser específica para o complexo *M. tuberculosis*, está presente em inúmeras cópias (4 a 20 em 95% das linhagens), possuindo assim um potencial para aumentar a sensibilidade (EISENACH et al., 1990; THIERRY et al., 1990).

Em estudo realizado na Amazônia, utilizando a sequencia alvo *IS6110*, amplificando um fragmento de 123 pb Ogusku et al (2004), demonstraram que esta sequência apresentou maior eficiência no diagnóstico da TB pulmonar. Vale ressaltar que em cepas de *M. tuberculosis* em isolados na Índia, foi relatado à ausência da *IS6110* (VAN et al., 1993). No Brasil, não há relatos de cepas de *M. tuberculosis* sem a *IS6110*. (FANDINHO et al., 1991; SALEM et al., 1989).

Em suma, seja qual for o método de diagnóstico de escolha é fundamental dispor de uma rede laboratorial diagnóstica bem estruturada, capaz de oferecer respostas rápidas e de qualidade à identificação dos casos bacilíferos (BRASIL, 2002b).

### **1.6.3 Hierarquização da Rede de Laboratórios do Sistema Único de Saúde para o Diagnóstico e Controle da Tuberculose**

Na construção de um Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT), o objetivo principal dos serviços laboratoriais de diagnóstico de tuberculose deve ser o de detectar casos de TB pulmonar, monitorar a evolução do tratamento e documentar a cura no fim do tratamento por meio dos métodos de diagnósticos (BRASIL, 2008).

O diagnóstico é componente essencial no controle da TB e da maioria das doenças infecto-contagiosas, pois através da detecção da causa da infecção e a terapêutica adequada, interrompe a cadeia de propagação entre os seres humanos (TOMAM, 2004). A TB pulmonar é a forma clínica responsável pela transmissão da doença, portanto a melhor forma de prevenir é diagnosticar e curar todos os casos de TB pulmonar. Para diagnosticá-la é importante que se tenha uma rede de laboratórios de diagnóstico bem estruturada, capaz de oferecer respostas em tempo hábil e com qualidade a identificação dos casos bacilíferos (BRASIL, 2002b).

A portaria GM/MS Nº. 2.031/2004 dispõe sobre a Organização do Sistema Nacional de Laboratório de Saúde Pública, compreendendo um conjunto de redes nacionais de laboratórios, organizadas em sub-redes, por agravo ou programas, de forma hierarquizada, por grau de complexidade das atividades relacionadas à vigilância em saúde. De acordo com as atribuições, as unidades laboratoriais são classificadas como:

- I. Centros Colaboradores - CC
- II. Laboratórios de Referência Nacional - LRN
- III. Laboratórios de Referência Regional - LRR
- IV. Laboratórios de Referência Estadual - LRE
- V. Laboratórios de Referência Municipal - LRM
- VI. Laboratórios Locais - LL
- VII. Laboratórios de Fronteira – LF

Os CC são unidades laboratoriais especializadas e capacitadas em áreas específicas, que apresentam os requisitos necessários para desenvolver atividades de maior complexidade e de ensino e pesquisa. Os LRN são unidades laboratoriais de excelência técnica altamente especializada. Os LRR são unidades laboratoriais capacitadas a desenvolver atividades mais complexas, organizadas por agravos ou programas, que prestam apoio-técnico operacional àquelas unidades definidas para a sua área de abrangência.

Os LRE são os Laboratórios Centrais de Saúde Pública – LACEN, vinculados às secretárias de saúde e com área geográfica de abrangência estadual. Dentre as diversas competências do LRE, pode-se citar a de coordenação da rede de laboratórios públicos e privados que realizam análises de interesse em saúde pública, encaminhar as amostras inconclusivas para o LRR para a complementação diagnóstica, promover a capacitação aos profissionais da rede e realizar o controle de qualidade analítica da rede estadual.

1.6.3.1 Rede de Laboratórios do Estado do Pará para o Diagnóstico e Controle da Tuberculose

O Estado do Pará possui uma população de 7.321,493 habitantes (IBGE, 2010), distribuídas nos seus 144 municípios. O município de Belém, que é o maior dos 143 municípios, em extensão e população, apresenta o maior índice de TB e é um dos 11 municípios prioritários para as ações de controle e combate da TB. A rede de laboratório do estado do Pará está hierarquizada conforme mostra a Tabela 2.

Tabela 2. Rede de laboratórios para o diagnóstico e controle da tuberculose do Estado do Pará, ano de 2009.

Total de UL	Esfera	Baciloscopia	Cultura	Identificação do complexo <i>M. tuberculosis</i>		Teste de sensibilidade	
				Identificação fenotípica	Identificação Molecular	Drogas de 1ª linha	Outras drogas
						Método das proporções	Concentração inibitória mínima
LRR <sup>1</sup>	Federal	Sim	Sim	N.A.	Sim	Sim	N.A.
LRE <sup>2</sup>	Estadual	Sim	Sim	N.A.	N.A.	Sim	N.A.
LRM <sup>3</sup>	Municipal	Sim	Sim.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
LP <sup>4</sup>	Privado	Sim	Sim	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
LL <sup>5</sup>	Municipal	Sim	Sim	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.

Fonte: Dados fornecidos pela coordenação da rede de laboratório da tuberculose, LACEN-PA. Adaptado de Brasil (2008). Legenda: 1. Laboratórios de Referência Regional (LRR); 2. Laboratórios de Referência Estadual (LRE); 3. Laboratórios de Referência Municipal (LRM); 4. Laboratórios Privados (LP); 5. Laboratórios Locais (LL); Não Aplica (N.A).

#### **1.6.4 Importância e Qualidade da Baciloscopia para o Diagnóstico da Tuberculose**

A pesquisa microscópica de BAAR em amostras de escarro, denominada rotineiramente de baciloscopia, tem sido priorizada nas Unidades de Saúde (TOMAM, 2004), por ser um método de simples execução, de baixo custo e por detectar os casos bacilíferos, que é responsável pela manutenção da cadeia de transmissão (BRASIL, 2001), além de ser útil para avaliar a resposta do tratamento, através da redução ou negatização bacilar. A pesquisa é realizada a partir de um esfregaço de amostra clínica, em lâmina, pelo método de coloração de ZN (KRITSKI et al., 2000).

Desta forma, o exame direto do escarro é a técnica que deve ser utilizada amplamente para diagnosticar a doença em todos os sintomáticos respiratórios com suspeita de TB pulmonar e contatos. Além desse fato, e mais importante ainda, é o conhecimento de que lesões pulmonares ocasionadas por outras micobactérias são raras e de que a especificidade da baciloscopia, no diagnóstico de TB, é em torno de 84% a 100% (DANIEL, 2006).

Para considerarmos uma amostra positiva, é necessário um mínimo de 5.000-10.000 bacilos por milímetro de escarro (BRASIL, 1994). Devido à baixa sensibilidade da baciloscopia, em torno de 40% a 70%, existem muitos casos de resultados falsos negativo (FN) (KUSANO et al., 2001; SOUZA et al., 2007). Outra limitação é o fato de não podermos distinguir as espécies de micobactérias através da visualização ao microscópio óptico (GORDIN & SLUTKIN, 1990).

A baciloscopia pode ser realizada a partir de amostras provenientes de vários sítios do corpo humano e, sendo que estas irão depender da forma de TB que esta sendo investigada, se pulmonar ou extrapulmonar (BRASIL, 2005). No Quadro 1 estão descritas as amostras encaminhadas com maior frequência para a realização de baciloscopias e cultura para o diagnóstico laboratorial da TB e micobacteriose.

A quantidade e a qualidade da amostra encaminhada ao laboratório são imprescindíveis para um exame baciloscópico confiável. Considera-se uma boa amostra de escarro aquela proveniente da árvore brônquica, obtida após esforço de tosse, e não a que se obtém da faringe ou por aspiração das secreções nasais, nem aquelas que contêm somente saliva (BRASIL, 2001).

<b>TB PULMONAR</b>	<b>TB EXTRA PULMONAR</b>
Escarro (espontâneo ou induzido)	Urina
Lavado brônquico	Líquidos: pleural, sinovial, peritoneal, pericárdico, ascítico e líquido céfalo raquidiano.
Lavado bronco-alveolar	Secreções ganglionares e de nódulos
Fragmento de tecido pulmonar (biópsia pulmonar)	Fragmento de tecido: biópsias cutâneas, de ossos e de órgãos
Aspirado transtraqueal	Secreções purulentas de pele, nariz, ouvido, olhos, garganta
Lavado gástrico	Sangue e aspirado de medula
	Aspirado de gânglios e de tumores

Quadro 1 Tipos de amostras utilizadas no diagnóstico laboratorial da Tuberculose

Fonte: adaptado de Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS. Manual TELELAB-Tuberculose- Diagnóstico Laboratorial- Baciloscopia. Brasil-2001.

Legenda: TB-Tuberculose

O escarro contém partículas sólidas ou purulentas produzidas pelos pulmões, que são expelidas junto com a tosse, a Figura 3 mostra como elas podem se apresentar: amostra com aspecto de saliva, mucopurulento, sanguinolento e liquefeito. O volume adequado está compreendido entre 5 e 10 mL, e o material deve ser colhido preferencialmente ao despertar, pois é o horário em que há maior quantidade de secreção acumulada na árvore brônquica durante a noite (BRASIL, 2008).

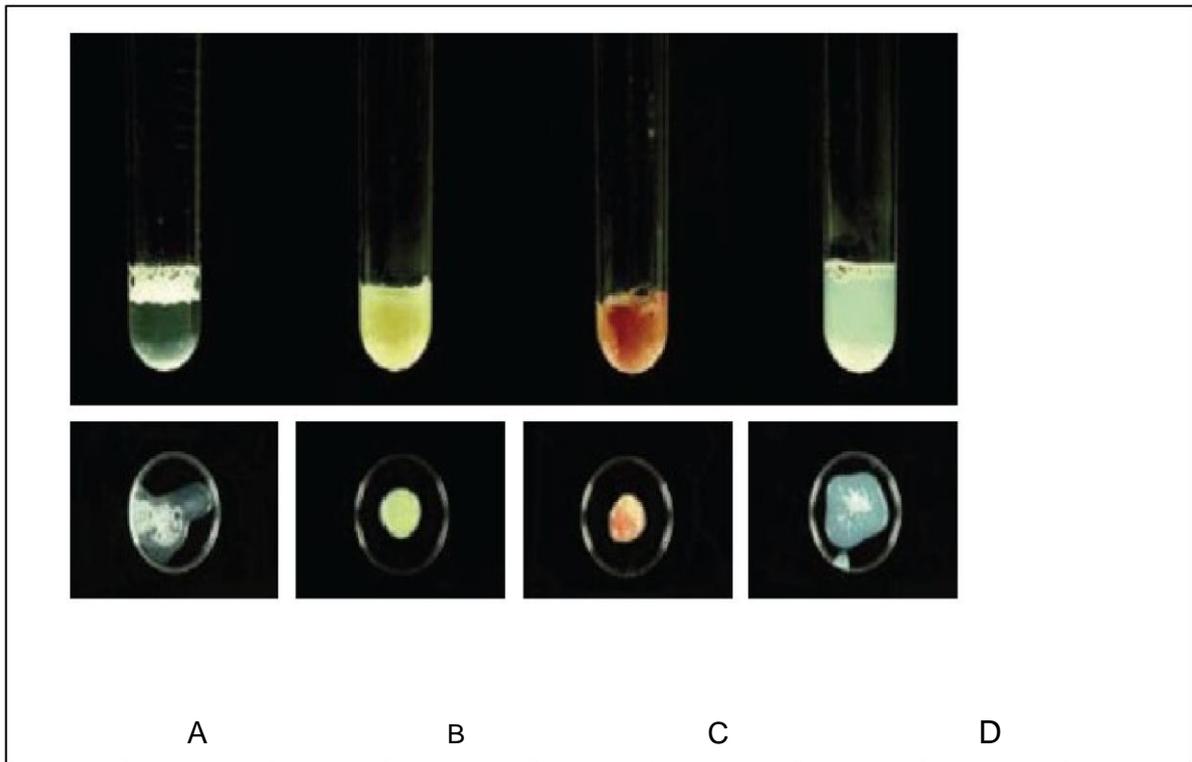


Figura 3. Aspectos físicos do escarro

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2008.

Legenda: A: saliva; B: mucopurulento; C: sanguinolento; D: liquefeito.

Entretanto, para que a eficácia e eficiência deste método sejam atingidas, é necessário o estabelecimento e aplicações de normas, padrão de execução e leitura de lâminas. Nesse sentido, é fundamental a implantação e a implementação do Controle de Qualidade Externo da baciloscopia, realizado pelo LACEN (BRASIL, 2002 d). Este deve ser executado através de um sistema de laboratórios adequadamente capacitados e gerenciados de forma padrão, visto que não basta apenas aumentar o número de baciloscopias realizadas, é preciso que estas sejam realizadas com qualidade e padronização (BRASIL, 2008).

O Sistema de Garantia da Qualidade (SGQ) é basicamente um processo educativo e motivador cujo êxito se baseia na aceitação pelos integrantes da equipe de saúde de sua responsabilidade frente à comunidade, e está destinado a manter e aperfeiçoar a qualidade técnica e operativa. Um Programa de Garantia da Qualidade de Baciloscopia leva a identificar os erros mais freqüentes, descrever os procedimentos e controles que minimizam a probabilidade de produzir falsos

resultados ou baixos rendimentos dos métodos bacteriológicos e a elevar a qualidade do diagnóstico. Com relação à bacteriologia da TB o SGQ é um sistema projetado para melhorar a confiabilidade e a eficácia dos serviços laboratoriais. Esse é composto por três métodos:

1. Controle de Qualidade Interno (CQI): também chamado Supervisão Interna (SI). É um controle realizado internamente por parte do próprio laboratório, abrangendo todos os meios pelos quais o laboratório de baciloscopia da TB controla a operação. O CQI envolve dois aspectos: os aspectos preventivos- englobam medidas a serem adotadas desde a recepção das amostras, realização dos esfregaços, coloração, leitura microscópica até a emissão do laudo final. Com relação ao segundo aspecto, este está relacionado com os aspectos operacionais, incluindo o controle de insumos, equipamentos, procedimentos técnicos, monitoramentos dos resultados de exames, registros técnicos dos procedimentos e aplicação de ações corretivas.

2. Melhoria de Qualidade (MQ): processo pelo qual os componentes dos serviços de diagnóstico de baciloscopia são analisados com o objetivo de procurar alternativas para remover possíveis obstáculos e causas de erro. Coleta de dados, análise de dados e solução criativa de problemas são os componentes chave desse processo. Envolve monitoramento contínuo e identificação de defeitos, seguidos por ação de reforço, incluindo treinamento quando necessário, para evitar a recorrência de problemas.

3. Avaliação Externa da Qualidade (AEQ): trata-se de um processo que permite que os laboratórios participantes avaliem suas capacidades pela comparação dos seus resultados aos de outros laboratórios da rede (laboratório central e intermediário). Esse processo pode abranger os seguintes métodos:

(i) Teste de Proficiência executado através de exame de painéis contendo esfregaços baciloscópicos;

(ii) releitura cega dos esfregaços baciloscópicos por um LRE- procedimento exercido por profissionais com reconhecida experiência, com o

objetivo de melhoria da qualidade do trabalho e promover o desenvolvimento profissional. A releitura é realizada sem o conhecimento prévio do resultado e no mesmo momento ocorre à avaliação da qualidade do esfregaço, da coloração e análise de concordância;

(iii) visita técnica executada pelo LRE para revisar a qualidade de desempenho dos laboratórios sob jurisdição.

Segundo a APHL/CDC (2002), “em baciloscopia de escarro é impossível conseguir exatidão absoluta devido à falta de um padrão ouro confiável, tanto de leitura, quanto de confecção do esfregaço. É uma técnica com erros inerentes, até mesmo quando realizada pelos técnicos mais experientes e motivados”. A avaliação da qualidade da baciloscopia de escarro, passa pela avaliação do grau de concordância entre as leituras baciloscópicas realizadas por diferentes microscopistas e a avaliação da qualidade técnica dos esfregaços.

A qualidade e a variação de interpretações feitas por pessoas diferentes na baciloscopia da TB tem sido objeto de repetidos estudos (KUSANO et al., 2001; LATINI et al., 1986; LEON et al., 1993; SOUZA et al., 2007; TOMAN, 2004; VIEIRA et al., 1988), visto que a qualidade dos esfregaços baciloscópicos, o grau e a frequência do erro, por excesso ou por defeito, variam de uma pessoa para a outra e também no mesmo indivíduo dependendo da época (TOMAN, 2004).

Um estudo realizado na Argentina em 1986 teve como objetivo principal conhecer a qualidade dos exames baciloscópicos de escarro realizados pela rede de laboratórios e relacionar a qualidade técnica com os antecedentes de SI. Deste estudo participaram 232 laboratórios que enviaram 10.745, deste total somente 7.487 foram avaliadas, quanto à qualidade dos esfregaços, sendo considerado adequado (esfregaços nem fino e nem grosso) e coloração adequada (ausência de cristais de fucsina e descoloração inadequada). Quanto à qualidade dos esfregaços 72,1 % (5.402) foram classificados como adequados e com relação à coloração o percentual de lâminas adequadas foi de 93,5% (6.990), sendo a presença de cristais de fucsina a inadequação mais frequente 6,6 % das lâminas (LATINI et al., 1986).

Quando os autores avaliaram a concordância de leitura, obtiveram um percentual relativamente alto, 97,8 %, o que não descarta a importância do erro no diagnóstico da TB, mesmo que em baixos percentuais. Tais resultados demonstram a importância da realização do controle da qualidade da baciloscopia de forma permanente, com a finalidade de incrementar a eficiência da rede de laboratórios (LATINI et al., 1986).

Na Colômbia, Leon et al. (1993), realizaram um estudo para avaliar a qualidade das baciloscopia realizadas na rede de laboratórios de bacteriologia da TB, com o objetivo de conhecer a qualidade dos exames baciloscópicos de escarro, relacionar a qualidade diagnóstica com a SI. s resultados demonstraram que os laboratórios participantes obtiveram um percentual de concordância na releitura bom de 91,3% entre as lâminas positivas e 97,6% entre as negativas. Quanto a avaliação observaram que as discordâncias foram mais frequentes nas lâminas que apresentaram defeito técnico.

Em Bangladesh, Van Deun e Portaels (1998) realizaram estudo para avaliar as limitações e necessidades de um controle de qualidade da microscopia do esfregaço de escarro. Demonstraram que a releitura de lâminas é essencial para a garantia de qualidade, pois é importante para identificar problemas técnicos de um laboratório. Por meio da avaliação das lâminas de um laboratório pode-se concluir que há necessidade de treinamento do técnico em um ou vários dos aspectos: preparação do esfregaço, coloração da lâmina e leitura da lâmina seguindo o método padronizado para baciloscopia.

Nguyen et al. (1999), no Vietnã, avaliaram a importância do controle de qualidade da microscopia do esfregaço de escarro e o efeito dos erros de leitura em decisões e resultados do tratamento. Os autores concluíram que o controle de qualidade apresenta um papel crítico para assegurar o diagnóstico e o tratamento oportuno para novos casos de TB e o manejo adequado dos pacientes em tratamento. Sugerem que a utilidade do controle de qualidade pode ser reforçada centrando-se maiores esforços na releitura das lâminas lidas inicialmente como negativas.

Trabalho realizado por Aziz e Bretzel (2002), com o objetivo de avaliar e melhorar a supervisão e o desempenho da microscopia do esfregaço de escarro em LL, em Uganda, desenvolveu um questionário padronizado e utilizaram-no durante as visitas trimestrais dos LRE aos LL. A análise da situação demonstrou uma melhora significativa no desempenho do laboratório em todos os aspectos relacionados à microscopia do esfregaço de escarro. Medidas adequadas foram tomadas com relação às negligências encontradas, concluindo-se que o uso sistemático de um questionário padronizado pode ser considerado um importante passo para a melhoria de desempenho dos LL pela correção de quaisquer negligências identificadas durante a avaliação pelos supervisores.

Quando se analisa os dados existentes na literatura, com relação ao Programa de Controle de Qualidade das baciloscopia em nível de Brasil, pouco se sabe. Em 1997, apenas 20% dos laboratórios que realizavam a baciloscopia eram submetidos ao Controle de Qualidade pelos LACENs, cujo percentual aumentou para 43% em 2000 (BRASIL, 2002 d).

Na literatura científica brasileira foram encontrados apenas três trabalhos sobre o controle de qualidade das baciloscopias. Um realizado em Florianópolis por Vieira et al. (1988), outro no Distrito Federal por Kusano et al. (2001) e um terceiro e mais recente realizado no estado do Pará, por Sousa et al. (2007).

No estudo de Vieira et al. (1988), foram analisados os resultados das SI de releituras de 35.225 lâminas, no período de 1975 a 1987. Revisaram a qualidade do esfregaço, a coloração e o aspecto microscópico do total de lâminas positivas e pelo menos 10% das negativas enviadas. Do total das 35.225 lâminas analisadas durante o período, houve concordância em 34.910, representando 99,1%. Ocorreram discordâncias qualitativas (Falso positivo ou negativo) em 315 lâminas, representando 0,89%, menos de 1%, valor máximo recomendado pela OMS, sendo 0,47% de falsos positivos e 0,42% de falsos negativos. Estes resultados demonstraram e reafirmaram a necessidade de contar com procedimentos de controle de qualidade de forma permanente.

Com o objetivo de analisar a confiabilidade dos exames baciloscópicos realizados pelo Programa de TB do Distrito Federal do Brasil no período de 1988 a 1999, Kusano et al. (2001) realizaram um estudo retrospectivo, comparando os resultados das leituras dos esfregaços obtidos nos LL e o LRE . No processo de releitura, entre as lâminas positivas, demonstrou-se uma discordância média de 1,9%, maior do que o parâmetro estabelecido pela OMS, aceitável de até 1%; entre as negativas, verificou-se um erro de 0,8%. Quando comparadas as divergências antes (1988-97) e depois (1998-99) da implementação do controle de qualidade nos laboratórios do programa, observou-se um incremento das discordâncias de um intervalo a outro, com maior elevação no último período.

O estudo demonstrou também a importância da implantação de um controle de qualidade que verifique as deficiências existentes nos laboratórios de diagnóstico, e que necessitam de medidas para correção, minimizando as discrepâncias, de forma a garantir a confiabilidade do diagnóstico de tuberculose.

Sousa et al. (2007) avaliaram a qualidade das baciloscopias para TB em oito Unidades Laboratoriais (UL), no Estado do Pará. Os aspectos avaliados foram: qualidade do esfregaço e coloração. Dentre as 189 lâminas avaliadas, 36% (69/189) foram caracterizadas como inadequadas. Falhas relacionadas ao item distensão foram as mais frequentes (31%), seguidas de problemas na coloração (28%).

A avaliação dos índices baciloscópicos determinou 10 discordâncias em número de cruzes, um falso negativo e um falso positivo. Tais resultados sugerem falta de obediência aos parâmetros de qualidade preconizados pelo MS e a evidente necessidade de qualificação e sensibilização de pessoal para manutenção de uma postura mais crítica na realização deste exame.

A necessidade de conhecer a realidade da qualidade da baciloscopias realizada nas UL do serviço público, da baixa sensibilidade e especificidade que o exame possui, aliado aos escassos dados na literatura brasileira e da nossa região, e por todo o exposto, motivou-se a realização de um estudo que avaliasse a qualidade externa das baciloscopias da Tuberculose produzidas pelas UL do município de Belém- Pará, região metropolitana.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a qualidade das baciloscopias para diagnóstico e controle da tuberculose realizadas nas Unidades Laboratoriais pertencentes à rede pública de laboratórios do município de Belém, Pará.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a rede de laboratórios para o diagnóstico da TB do município de Belém;
- Avaliar a qualidade das baciloscopias para o diagnóstico e controle da tuberculose realizadas na rede de laboratórios em Belém, Pará, entre os anos de 2007 a 2009;
- Relatar as falhas mais comuns, encontradas após a realização do Controle da Qualidade Externo das Baciloscopias;
- Discutir os aspectos técnicos no desenvolvimento das baciloscopias aplicadas ao diagnóstico e controle da tuberculose;
- Avaliar os avanços relacionados à qualidade das baciloscopias no período em análise.

### **3 MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1 MODELO DE ESTUDO**

O estudo é do tipo transversal retrospectivo e prospectivo, descritivo e analítico, que avaliou lâminas de baciloscopia para o diagnóstico e controle da Tuberculose, confeccionadas nos anos de 2007, 2008 e 2009, pelas UL pertencentes à rede pública de laboratórios de Belém.

#### **3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Foram incluídas neste estudo lâminas provenientes de todas as UL públicas cadastradas na Avaliação Externa da Qualidade da Baciloscopia (AEQB) que realizam baciloscopia pelo método de Ziehl-Neelsen e utilizam o escarro como espécime clínico para o diagnóstico e/ou controle da Tuberculose pulmonar.

#### **3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Foram excluídas deste estudo as Unidades Laboratoriais que não se enquadraram no item 3.2

#### **3.4 ASPECTOS ÉTICOS**

A pesquisa seguiu os termos da resolução nº 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde e da declaração de Helsinque sobre pesquisas biomédicas em humanos.

As lâminas e os dados utilizados neste estudo foram cedidos pelo LACEN-PA, mediante um termo expedido pelo diretor deste órgão conforme ANEXO A. O projeto foi submetido, avaliado e deferido pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Instituto Evandro Chagas (CEP/IEC), sob o protocolo número 006/2009, CAAE/ 0008.O.O72-09, ANEXO B.

### 3.5 UNIVERSO DO ESTUDO

Participaram deste estudo 18 UL pertencentes ao setor público de Belém, que enviaram, regularmente, ao LACEN-PA, todas as lâminas de baciloscopia confeccionadas por elas para a realização da AEQB.

### 3.6 DESCRIÇÃO DA REDE DE LABORATÓRIOS DO MUNICÍPIO

Para obter informações das UL, foi utilizado uma Ficha de Cadastro de Participação, adaptada do modelo disponibilizado no Manual Nacional de Vigilância Laboratorial da Tuberculose e outras Micobactérias (BRASIL, 2008). O objetivo principal do preenchimento desta ficha foi conhecer a realidade das UL que realizam diagnóstico para a TB, buscando informações quanto: i) esfera pertencente (pública ou privada), ii) endereço completo, iii) exames que a UL realiza para o diagnóstico e controle da TB, iv) tipo de materiais e insumos utilizados, v) quantidade de profissionais treinados para a realização dos exames e vi) consolidado de produção anual, dentre outras informações.

Foi utilizado um quadro para registro da produção anual das baciloscopias para cada UL, com o objetivo de quantificar as baciloscopias produzidas, e através deste realizar o cálculo da meta de Sintomático Respiratório Esperado (SRE) anualmente para o município de Belém.

Para fins operacionais, utilizou-se o parâmetro nacional recomendado para o cálculo da meta de SRE, que é de 1% da população (BRASIL, 2002, 2009). O município de Belém possui uma população de 1.450,699 habitantes (IBGE, 2010), logo a meta de SRE anualmente é de aproximadamente 14.507 baciloscopias realizadas. Esta meta de SRE foi calculada através da somatória do número de baciloscopias de primeira amostra.

### 3.7 AVALIAÇÃO EXTERNA DA QUALIDADE DA BACILOSCOPIA (AEQB)

O LACEN-PA, seguindo recomendações do Manual Nacional de Vigilância Laboratorial da Tuberculose e outras Micobactérias (BRASIL, 2008), vem realizando desde junho de 2007 a AEQB, utilizando o método de releitura cega dos esfregaços, por amostragem de lote e a realização de visita técnica as UL participante. A AEQB auxilia a direção do Programa de Controle da Tuberculose (PCT) do Estado, através do monitoramento das UL que apresentarem dificuldades na técnica.

Com o objetivo de preservar e manter a ética e o sigilo, as UL participantes foram codificadas aleatoriamente pelas letras “A” a “R”, seguidas pelo numeral 1, 2 ou 3, de acordo com o ano em que as lâminas correspondentes a estas UL foram produzidas (1: ano 2007; 2: ano 2008 e 3: ano 2009). Seguindo as orientações do Protocolo da AEQB (BRASIL, 2008), o critério utilizado para a seleção das lâminas foi o período mais recente em que estas foram confeccionadas, sendo compreendido entre o mínimo de três e, no máximo, de seis meses da data de produção das baciloscopias. Em seguida, procedeu-se à seleção randômica das lâminas seguida da avaliação técnica (avaliação macroscópica e microscópica e análise de concordância).

Este estudo foi conduzido em três etapas de avaliação, todas seguidas pela visita técnica as UL:

- 1) Primeira etapa da AEQB, correspondente à avaliação das lâminas produzidas no ano de 2007;
- 2) Segunda etapa da AEQB, correspondente à avaliação das lâminas produzidas no ano de 2008 e
- 3) Terceira etapa da AEQB, correspondente à avaliação das lâminas produzidas no ano de 2009.

A Figura 4 demonstra o fluxo da AEQB.

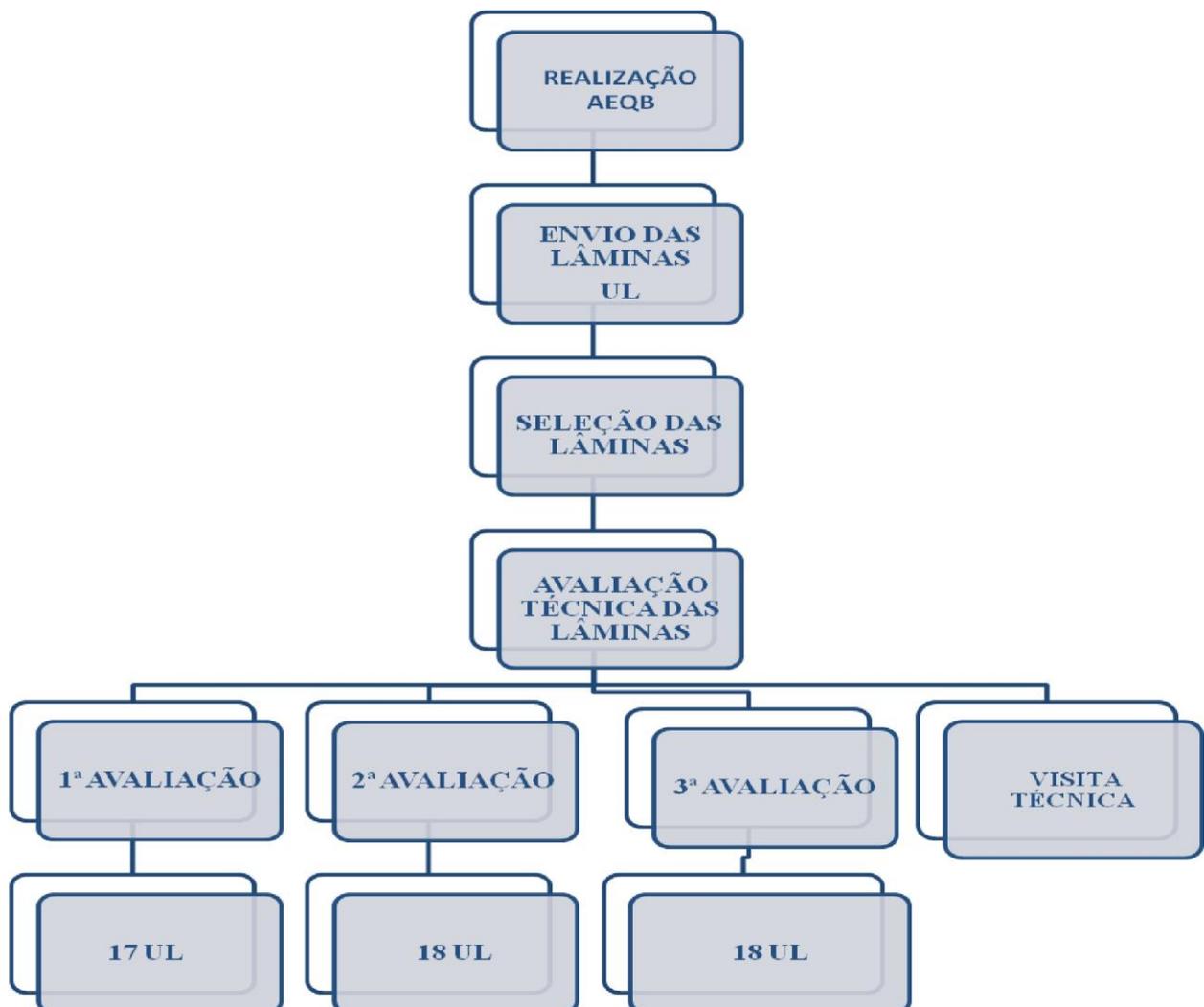


Figura 4. Fluxo da avaliação Externa da Qualidade da baciloscopia.

Legenda: AEQB- Avaliação Externa da Qualidade da Baciloscopia, UL- Unidade Laboratorial.

### **3.7.1 Fluxo de Envio de Lâminas das Unidades Laboratoriais**

De acordo com o fluxo estabelecido pela AEQB, todas as UL que realizam a baciloscopia para o diagnóstico e controle da TB devem enviar mensalmente ao LACEN-PA a totalidade das lâminas processadas, armazenadas e identificadas corretamente, juntamente com a cópia do Livro de Registro de Baciloscopia e Cultura, ou “livro branco”. Este livro é padronizado pelo PNCT e destinado ao cadastramento unívoco das amostras clínicas, e tem a finalidade de garantir a identificação e a rastreabilidade destas amostras durante toda sua permanência no laboratório. Neste livro constam informações de identificação do paciente, endereço, UL de origem, finalidade do exame (diagnóstico ou controle) e a numeração ordenada das lâminas que é utilizada para a identificação no sorteio, assim como o resultado final da leitura emitido pela UL.

Além da cópia do livro branco, as UL encaminham o informe mensal, que é um registro consolidado da produção, detalhando o quantitativo de lâminas positivas e negativas processadas e o quantitativo de casos novos diagnosticados, bem como os dados da pessoa que apresentou baciloscopia positiva. Através deste informe pode-se realizar o consolidado de produção anual de baciloscopia de cada UL e também informar os casos positivos para a coordenação do PCT estadual, onde verificam se o paciente já foi notificado.

### **3.7.2 Amostragem e Seleção das Lâminas**

O tamanho da amostra foi desenhado para uma sensibilidade de 80% e uma especificidade de 100%, em um nível de confiança de 95%, sendo recomendada a seleção de 80 lâminas para a realização do Controle Externo da Qualidade da Baciloscopia (CEQB). A seleção das lâminas seguiu o protocolo da AEQB estabelecido desde junho de 2007 (BRASIL, 2008), que preconiza a seleção por amostragem de lote, baseado na prevalência estimada de lâminas positivas e na

produção total de no mínimo um trimestre para as UL. Deste trimestre é selecionado randomicamente o total de 80 lâminas de baciloscopia de escarro de cada UL participante, conforme descrito abaixo:

- 1) Definição do quociente proporcional: O quociente proporcional é obtido através da divisão do número total de lâminas recebidas por 80 (tamanho da amostra). No caso do resultado ser um número decimal, arredondar para o número inteiro mais próximo, com a condição que sejam no mínimo 80 lâminas. Caso o sorteio não atinja as 80 lâminas, sortear aleatoriamente outras lâminas para completar o tamanho da amostra;
- 2) Escolha do número de partida: Através de uma tabela de números aleatórios ou procedimento equivalente;
- 3) Seleção das lâminas: A primeira lâmina a ser selecionada corresponde ao número de partida. Após a seleção do número de partida, retirar as lâminas de acordo com o quociente proporcional obtido até completar 80 lâminas.

### **3.7.3 Avaliação Técnica das Lâminas e Análise de Concordância**

Na avaliação técnica da lâmina, observaram-se os aspectos macro (distensão do escarro) e microscópicos (qualidade da coloração e concordância dos resultados) nas lâminas. O esfregaço e a coloração de cada uma delas foram analisados, sendo classificados conforme descrição abaixo (Quadro 2).

ESFREGAÇO	n	%	COLORAÇÃO	n	%
a) Satisfatório: homogêneo			a) Satisfatório:		
b) Não satisfatório: não homogêneo			b) Não satisfatório: descoloração inadequada		
Espesso			Presença de cristais de fucsina		
Delgado			Excesso de aquecimento		
Total	8	100	Total	8	100
	0			0	

Quadro 2. Classificação do esfregaço e da coloração das lâminas de acordo com o Controle Externo da Qualidade da Baciloscopia.

Legenda: n: quantidade em unidades.

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2008.

As lâminas produzidas por cada UL foram classificadas como “adequadas” quando o percentual médio de esfregaço mais coloração realizados de maneira satisfatória foi superior a 80%, caso contrário as mesmas foram classificadas como “inadequadas” (BRASIL, 2008).

Os critérios para qualificar as características técnicas foram baseados na avaliação das deficiências que eventualmente ocorreram, podendo induzir a erros de interpretação e, conseqüentemente gerando resultado Falso positivo ou Falso negativo.

As releituras das lâminas foram realizadas conforme padronizado e estabelecido na Série TELELAB (BRASIL, 2001), ANEXO C. O técnico avaliador não conhecia o resultado da lâmina recebida antes da realização da releitura, evitando, desta forma, o direcionamento do resultado. Em caso de discordância entre os resultados, foi realizada uma segunda releitura confirmatória por outro técnico avaliador (BRASIL, 2008). Para o registro dos resultados do CEQB, foi utilizado um formulário adaptado do Manual Nacional de Vigilância Laboratorial da Tuberculose e outras Micobactérias (BRASIL, 2008) onde consta a classificação macroscópica, microscópica e o resultado da releitura do LRE e da leitura do LL.

Para a análise de concordância, a discordância apresentada em número de cruzes não foi considerada significativa, sendo considerados resultados discordantes os seguintes:

- i) Falso Negativa (FN): lâminas com resultado negativo no LL e positivo na releitura. A detecção de um FN é indicativa de um erro significativo e, portanto, o laboratório estará reprovado na AEQB.
- ii) Falso Positiva (FP): lâminas com resultado positivo no LL e negativo na releitura. A detecção de um FP é considerada um erro grave, exigindo investigação imediata das causas.

Tabela 3. Modelo utilizado para a avaliação da concordância entre os resultados obtidos nas leituras realizadas pelo LL e a releitura efetuada pelo LRE.

		Laboratório de Referência Estadual		
		Positivo	Negativo	Total
Laboratório Local	Positivo	(a)	(b)	(a+b)
	Negativo	(c)	(d)	(c+d)
	Total	(a+c)	(b+d)	(a+b+c+d)

Fonte: Adaptado de Brasil, 2008.

% de concordância:  $(a+d) / (a+b+c+d)$

Resultado FN (c)

Resultado FP: (b)

% relativo de resultados FN:  $[c / (c+d)] \times 100$

% relativo de resultados FP:  $[b / (a+b)] \times 100$

O índice de Concordância (C) esperado é de 100% e é expresso de acordo com a seguinte fórmula:

$$C \% = \frac{\text{número de lâminas concordantes}}{\text{Total de lâminas lidas}} \times 100.$$

Se o percentual de concordância não for igual a 100% a UL não esta aprovada no CQEB.

### 3.7.4 Visita Técnica

A visita técnica foi realizada após cada uma das etapas de realização do CQEB, utilizando um Roteiro de Visita Técnica, recomendado pelo Manual Nacional (BRASIL, 2008), deste roteiro foram utilizados os itens considerados como principais para manter a qualidade da baciloscopia. Os itens considerados foram os seguintes: treinamento da equipe técnica, utilização de Procedimento Operacional Padrão (POP), realização de CQI, quantidade de profissional suficiente e manutenção preventiva para os equipamentos utilizados para a realização dos exames. Os dados foram armazenados em um banco de dados e dispostos em planilhas para melhor visualização do que foi observado em cada UL, sendo que quando presente o item avaliado, foi atribuído “Sim” (S) e quando ausente “Não” (N).

### 3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A concordância entre os resultados obtidos nas leituras realizadas pelas UL e obtidos nas releituras do CEQB foi avaliada pelo Teste Kappa, e classificada de acordo com o proposto por Rosner (2000). Para avaliar a dependência dos resultados de concordância entre a leitura e a releitura, no que diz respeito à positividade para BAAR, em relação às variáveis relacionadas aos fatores técnicos, foi utilizada a Regressão Logística Simples. Para avaliar a performance das UL durante os três anos do estudo, no que diz respeito à produção de resultados satisfatórios (aspectos micro e macroscópicos), foi utilizado o teste do Qui-Quadrado. Todos os testes foram efetuados com o auxílio do *software* BioEstat 5.0 (AYRES et al., 2007) e foram considerados como significativos valores de  $p \leq 0,05$ .

## 4 RESULTADOS

## 4.1 REDE DE LABORATÓRIO PARA O DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE

### **4.1.1 Quantidade de UL Existentes, Participação na AEQB e Exames Disponíveis na Rede de Laboratório**

O período elencado para a descrição da rede de laboratórios disponíveis para o diagnóstico da TB no município de Belém-PA correspondeu aos anos de 2007, 2008 e 2009. Em 2007, das 57 UL existentes, 32,7% (18/57) eram UL pertencentes ao serviço público, sendo que 100% destas participavam da AEQB. Das 39 UL pertencentes à rede privada, somente 7,7% (3/39) participavam da AEQB

Quanto aos tipos de exames disponíveis na rede de laboratório para o diagnóstico e controle da TB, 100% das UL realizavam baciloscopia, tanto nos laboratórios públicos quanto nos privados. Em relação à cultura, 11,1% (2/18) das UL existentes no serviço público e 10,2% (4/39) das UL pertencentes à rede privada realizavam este exame.

Os resultados mostraram que no ano de 2008, o número de UL públicas disponível para o diagnóstico da TB diminuiu de 18 para 17, permanecendo a adesão de 100% à AEQB. Com relação às UL da rede privada, observou-se um aumento de 3 UL para 28 UL, levando a um percentual de 833,3% na adesão destes laboratórios, quando comparado com a adesão do ano de 2007.

O número de UL que realizavam baciloscopias permaneceu inalterado, sendo que o total de UL do setor privado, que realizavam cultura aumentou de 10,2% (4/39) para 12,8% (5/39), no entanto no serviço público os valores permaneceram. Neste ano, ficou disponível em apenas uma UL o teste de sensibilidade às drogas utilizadas para o tratamento e controle da Tuberculose.

Os dados de 2009 demonstram que não houve variação quanto ao número de UL públicas existentes e participantes da AEQB com relação ao ano de 2008. Na rede privada houve um acréscimo de 8 UL, o que representa um aumento

de 28,5 % na adesão das UL e um leve aumento de 2,6%, de cinco para seis, as UL do setor privado que disponibilizavam o exame de cultura para BAAR, já no setor público o percentual foi o mesmo de 2008. A Tabela 4 demonstra o quantitativo da rede de laboratório para o diagnóstico da TB em Belém e a participação destas UL quanto a AEQB e aos exames disponíveis.

Tabela 4. Relação das Unidades Laboratoriais da rede de laboratório para o diagnóstico da TB no município de Belém-PA e exames disponíveis, ano de 2007-2009.

Ano	UL existentes		UL com AEQB		Baciloscopia		Cultura		Teste de sensibilidade	
	Púb	Priv	Púb	Priv	Púb	Priv	Púb	Priv	Púb	Priv
2007	18	39	18	03	18	39	02	04	00	00
2008	17	39	17	28	17	39	02	05	01	00
2009	17	39	17	36	17	39	02	06	01	00

Fonte: AEQB do LACEN-PA, referente ao ano de 2007, 2008 e 2009.

Legenda: UL-Unidade Laboratorial; AEQB- Avaliação Externa da Qualidade da Baciloscopia, Púb (Público), Priv (Privado).

#### 4.1.2 Produção de Baciloscopia nas Unidades Laboratoriais

No estudo participaram somente UL pertencente ao serviço público. O total de baciloscopias processadas pelas 18 UL nos três anos correspondeu há ao 90,7% (68.853/75.923) de lâminas de baciloscopia para o diagnóstico da TB e 9,3% (7.070/75.923) lâminas para o controle de tratamento, sendo que 6,9% (4.755/68.853) das lâminas realizadas para o diagnóstico foram positivas para BAAR, conforme Tabela 5. O total de lâminas da amostragem do estudo foi de 4.107 (dados não mostrados).

O percentual de lâminas realizadas decorrentes de solicitações do exame da 3ª amostra, com a finalidade de diagnóstico, foi de 2,0% (1.436/68.853). Entretanto, as solicitações de bacilosocpia de 1ª e 2ª amostras, foram de 59,5% (40.934/68.853) e 38,0 % (25.793/68.853) respectivamente.

A produção anual de baciloscopia de um ano para o outro, não apresenta um aumento considerável quando os dados são consolidados. A Tabela 5 demonstra a produção de baciloscopia nas UL públicas do município de Belém.

Quando observa-se o total de bacilosocpia de primeira amostra produzidas nos três anos, verifica-se que o município de Belém somente com os dados obtidos das UL do setor público não alcançou a meta de SRE, os dados são os seguintes: baciloscopia de primeira amostra no ano de 2007 (14.158), 2008 (13.365) e 2009 (13.411).

Tabela 5. Produção de baciloscopias das Unidades Laboratoriais públicas do município de Belém, referente ao ano de 2007, 2008 e 2009.

Finalidade	BAA R	Ano			Total Baciloscopia	
		2007	2008	2009		
Diagnóstico	1ª Amostra	Positivo	1.014	970	1.028	3.012
		Negativo	13.144	12.395	12.383	37.922
	2ª Amostra	Positivo	763	781	758	1.612
		Negativo	8.340	7.609	8.232	24.181
	3ª Amostra	Positivo	52	45	34	131
		Negativo	479	419	407	1.305
	Total		23.792	22.219	22.842	68.853
Controle		Positivo	208	271	303	782
		Negativo	1.729	2.040	2.519	6.288
	Total		25.729	24.530	25.664	75.923

Fonte: Controle da qualidade externa da baciloscopia do LACEN-PA, referente ao ano de 2007, 2008 e 2009.

Legenda: BAAR: Bacilo Álcool Ácido Resistente.

## 4.2 AVALIAÇÃO TÉCNICA DAS LÂMINAS PROCESSADAS PELAS UNIDADES LABORATORIAIS

### 4.2.1 Avaliação das Características do Esfregaço e Coloração

O total de lâminas avaliadas na 1ª etapa foi de 1.360, correspondendo a 17 UL, pois a UL "R" não disponibilizou as lâminas para a realização da AEQB. A Tabela 6 demonstra os resultados da avaliação técnica, onde 100% das UL apresentaram esfregaços que foram classificadas como inadequadas com destaque para as UL "K<sup>1</sup>" e "H<sup>1</sup>", que apresentaram à menor (28,1%) e a maior média percentual de esfregaços processados de forma adequada (67,5%), respectivamente.

Observando-se individualmente cada característica avaliada, o item característica do esfregaço, relacionado à análise macroscópica, foi o que

apresentou menores percentuais de satisfatoriedade, com as UL “C<sup>1</sup>”, “F<sup>1</sup>”, “J<sup>1</sup>”, “L<sup>1</sup>” e “O<sup>1</sup>” apresentando percentuais inferiores a 10%, sendo que, dentre estas, a UL “L<sup>1</sup>” não possuiu nenhuma esfregaço classificado como satisfatório neste item. O aspecto delgado das lâminas foi à característica mais frequente. A Figura 5 abaixo ilustra lâmina das UL citadas acima, onde observa-se a característica macroscópica do aspecto delgado.

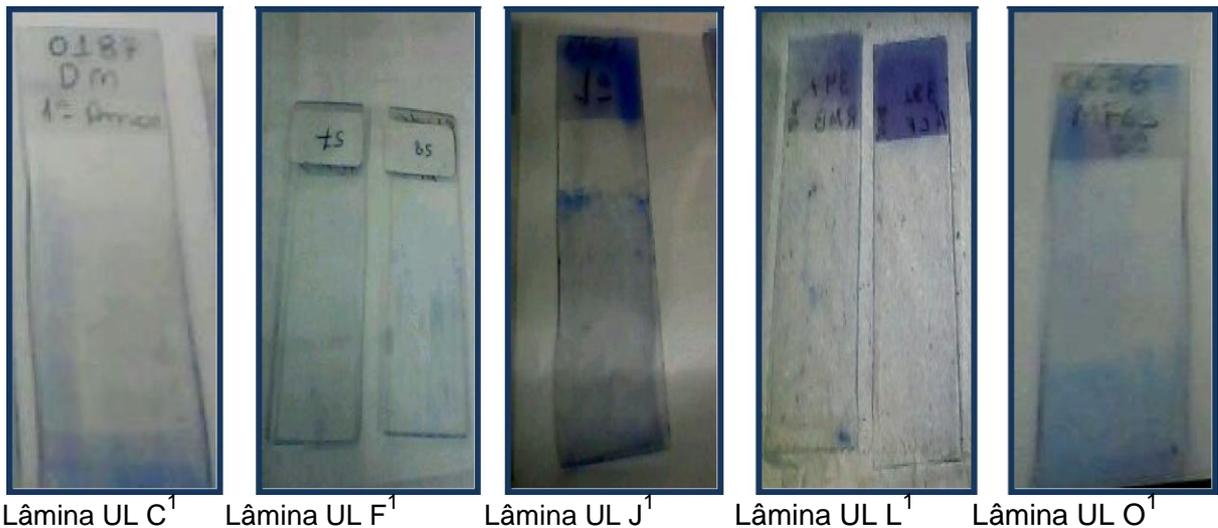


Figura 5. Esfregaços das UL que na análise macroscópica foram classificadas como delgada.

Tabela 6. Resultados da 1ª avaliação das características técnicas das lâminas de escarro para tuberculose, realizada em 18 UL de Belém-PA.

Análise macroscópica Característica do esfregaço	Análise microscópica Característica de coloração	% esfregaço +
---	---	---------------------

UL	Sat	Het	Esp.	Del	% Sat	Sat	D.Ind	C.Fu	Aq	% Sat	coloração satisfatória / 2
A <sup>1</sup>	15	00	15	50	18,7	39	15	02	24	48,7	33,7
B <sup>1</sup>	14	21	01	44	17,5	45	11	24	00	56,2	36,8
C <sup>1</sup>	01	01	11	67	1,2	61	08	04	07	76,2	38,7
D <sup>1</sup>	17	20	06	37	21,2	60	15	02	03	75,0	48,1
E <sup>1</sup>	09	09	15	47	11,2	67	04	08	01	83,7	47,5
F <sup>1</sup>	05	00	18	57	6,2	36	09	19	16	45,0	25,6
G <sup>1</sup>	21	11	01	47	26,2	67	10	03	00	83,7	54,9
H <sup>1</sup>	40	15	07	18	50,0	68	10	02	00	85,0	67,5
I <sup>1</sup>	12	00	42	26	15,0	56	02	10	12	70,0	42,5
J <sup>1</sup>	05	08	18	49	6,2	62	02	08	08	77,5	41,8
K <sup>1</sup>	19	00	30	31	23,7	26	21	07	26	32,5	28,1
L <sup>1</sup>	00	20	02	58	0,0	48	24	04	04	60,0	30,0
M <sup>1</sup>	29	19	02	30	36,2	72	05	03	00	90,0	63,1
N <sup>1</sup>	14	15	02	49	17,5	67	11	02	00	87,7	52,6
O <sup>1</sup>	05	00	13	62	6,2	53	09	06	12	66,2	36,2
P <sup>1</sup>	17	18	04	41	21,2	64	10	03	03	80,0	50,6
Q <sup>1</sup>	15	00	15	50	18,7	39	15	02	24	48,7	33,7
R <sup>1</sup>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Legenda: <sup>1</sup> . 1ª Avaliação; Sat (Satisfatório); Het (Heterogêneo); Esp. (Espesso); Del (Delgado); D.Ind (Descoloração Inadequada); C.Fu (Cristais de fucsina); Aq (Aquecimento); NA Não Avaliado.

Quanto à 2ª etapa, foram avaliadas 1.371 lâminas, produzidas por 18 UL, sendo que destas somente as UL “C<sup>2</sup>”, “D<sup>2</sup>”, “E<sup>2</sup>”, “G<sup>2</sup>”, “I<sup>2</sup>” e “P<sup>2</sup>” apresentaram lâminas que foram classificadas como adequadas, ou seja, com média final de esfregaço mais coloração adequados superior a 80%, o que representa uma melhoria na qualidade das lâminas processadas por estas UL, quando comparadas com os resultados da 1ª etapa de avaliação. A Figura 6 ilustra as lâminas de algumas UL que na avaliação técnica foram classificadas como

adequadas.



Lâminas UL C<sup>2</sup>Lâminas UL M<sup>2</sup>Lâminas UL I<sup>2</sup>

Figura 6. Esfregaços processados por três UL incluídas no estudo, classificados como satisfatórios.

A UL “R”, que não havia disponibilizado as lâminas para a realização da primeira etapa de avaliação, apresentou o menor percentual de satisfatoriedade relacionado à característica técnica do esfregaço, com apenas uma (1,2%) lâmina considerada satisfatória neste item.

O percentual de lâminas processadas de maneira adequada variou de 36,2% a 83,7%, sendo que as falhas de maior representatividade estavam relacionadas ao aspecto delgado e à presença de cristais de fucsina no esfregaço, conforme demonstrado na Tabela 7.

Tabela 7. Resultado da 2ª avaliação das características técnicas das lâminas de escarro para tuberculose, realizada em 18 UL de Belém-PA.

UL	Análise Microscópica Característica do esfregaço					Análise Microscópica Característica de coloração				% esfregaço + coloração satisfatória / 2	
	Sat	Het	Esp.	Del	% Sat	Sat	D.Ind	C.Fu	Aq		% Sat
A <sup>2</sup>	24	06	03	47	30,0	74	03	02	01	92,5	61,2

B <sup>2</sup>	23	03	06	48	28,5	66	00	14	00	82,5	55,5
C <sup>2</sup>	54	16	00	10	67,5	75	03	02	00	93,7	80,3
D <sup>2</sup>	56	10	00	14	70,0	78	02	00	00	97,5	83,7
E <sup>2</sup>	52	18	05	05	65,0	77	02	00	01	96,2	80,6
F <sup>2</sup>	20	25	00	35	25,0	56	10	08	06	70,0	47,5
G <sup>2</sup>	53	12	00	15	66,2	77	02	01	00	96,2	81,2
H <sup>2</sup>	40	15	07	18	50,0	68	10	02	00	85,0	67,5
I <sup>2</sup>	55	02	00	23	68,7	75	00	05	00	93,7	81,2
J <sup>2</sup>	40	11	00	29	50,0	71	01	08	00	88,7	69,3
K <sup>2</sup>	18	04	00	68	20,0	71	04	01	04	88,7	54,3
L <sup>2</sup>	39	00	00	41	48,7	79	01	00	00	98,7	73,7
M <sup>2</sup>	65	05	00	10	55,0	63	02	15	00	79,0	80,1
N <sup>2</sup>	29	23	00	28	36,2	74	02	04	00	92,5	64,3
O <sup>2</sup>	03	16	00	61	3,7	73	04	03	00	91,2	47,4
P <sup>2</sup>	31	20	10	09	38,7	68	10	02	00	85,0	61,9
Q <sup>2</sup>	01	06	01	03	9,1	07	03	00	01	63,3	36,2
R <sup>2</sup>	01	27	00	52	1,2	72	03	05	00	90,0	45,6

Legenda: <sup>2</sup> 2ª Avaliação; Sat (Satisfatório); Het (Heterogêneo); Esp. (Espesso); Del (Delgado); D.Ind (Descoloração Inadequada); C.Fuc (Cristais de fucsina); Aq (Aquecimento)

Observando os resultados de avaliação de 1.386 lâminas referente à 3ª etapa de avaliação, constata-se que houve uma melhoria no processo de confecção das lâminas nas UL, pois dentre as 18 UL, 66,7% (12/18), apresentaram lâminas que foram classificadas como adequadas. No entanto em algumas UL, as lâminas permaneceram na classificação inadequada, nas três etapas de avaliação, que foi o caso das UL “O” e “Q”, sendo que na primeira e na segunda etapa ficaram entre as UL que apresentaram os menores percentuais na avaliação técnica, conforme Tabela 8.

Tabela 8. Resultado da 3ª avaliação das características técnicas das lâminas de escarro para tuberculose, realizada em 18 UL de Belém-PA.

UL	Análise Macroscópica Característica do esfregaço					Análise Microscópica Característica de coloração				% esfregaço + coloração satisfatória / 2	
	Sat	Het	Esp	Del	% Sat	Sat	D.Ind	C.Fu	Aq		% Sat
A <sup>3</sup>	29	25	05	21	36,2	72	02	03	03	90,0	63,1
B <sup>3</sup>	53	07	00	20	66,2	78	00	02	00	97,7	81,8
C <sup>3</sup>	58	11	00	11	72,5	76	02	02	00	95,0	83,7

D <sup>3</sup>	57	12	00	11	71,2	75	04	00	01	93,7	82,4
E <sup>3</sup>	56	08	02	14	70,0	75	04	01	00	93,7	81,8
F <sup>3</sup>	29	21	00	30	36,2	71	06	02	00	88,7	62,4
G <sup>3</sup>	52	04	00	24	65,0	78	02	00	00	97,5	81,2
H <sup>3</sup>	58	15	00	07	72,5	76	02	04	00	95,0	83,7
I <sup>3</sup>	52	05	00	23	65,0	77	00	03	00	96,2	80,6
J <sup>3</sup>	53	21	00	06	60,0	77	02	01	00	96,2	81,2
K <sup>3</sup>	46	00	00	34	57,5	66	08	06	00	82,5	70,0
L <sup>3</sup>	52	14	00	14	65,0	77	02	01	00	96,2	80,6
M <sup>3</sup>	57	03	02	19	71,3	72	00	08	00	90,0	80,6
N <sup>3</sup>	38	26	02	14	47,5	73	05	02	00	91,2	69,3
O <sup>3</sup>	28	15	00	37	35,0	72	04	04	00	90,0	62,5
P <sup>3</sup>	40	03	02	12	70,1	53	03	01	00	92,9	81,5
Q <sup>3</sup>	00	06	01	19	0,0	15	05	03	03	57,7	28,8
R <sup>3</sup>	51	05	00	24	63,7	78	02	00	00	97,5	80,6

Legenda: <sup>3</sup>. 3ª Avaliação; Sat (Satisfatório); Het (Heterogêneo); Esp. (Espesso); Del (Delgado); D.Ind (Descoloração Inadequada); C.Fuc (Cristais de fucsina); Aq (Aquecimento)

#### 4.2.2 Avaliação da Concordância entre os Resultados das Leituras e Releituras

Ao avaliar somente duas categorias de resultados (positivo ou negativo para BAAR) apresentados após a leitura efetuada pelas UL e os apresentados pela releitura feita pelo LRE, observou-se que 12 UL apresentaram 100% de concordância nos três anos avaliados (2007, 2008 e 2009). Somente seis UL (“A”, “B”, “E”, “I”, “M” e “R”) apresentaram discordância FN ou FP. Mesmo assim, para todas as seis UL que apresentaram resultados discordantes, a concordância entre a leitura e releitura foi considerada excelente quando avaliada pelo Kappa, conforme interpretação de Rosner (2000). A Tabela 9 demonstra os dados citados.

As discordâncias foram de FP e FN. As UL “E<sup>1</sup>” (1,33%), “B<sup>2</sup>” (5,48%), “I<sup>2</sup>” (1,45%), apresentaram resultados discordantes de FN. Já as UL “A<sup>1</sup>” (25%), M<sup>2</sup> (28,6%), e “R<sup>2</sup>” (14,3%) apresentaram discordâncias de FP, acompanhadas dos respectivos percentuais relativos de discordâncias.



Tabela 9. Avaliação da concordância observada entre os resultados da leitura efetuada pelas UL e a releitura realizada pelo Laboratório de Referência, de acordo com Rosner (2000).

		Laboratório de Referência Estadual											
		A <sup>1</sup>		E <sup>1</sup>		B <sup>2</sup>		I <sup>2</sup>		M <sup>2</sup>		R <sup>2</sup>	
		Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg
Unidade	Pos	03	01	05	00	07	00	11	00	05	02	06	01
Laboratorial	Neg	00	76	01	74	04	69	01	68	00	73	00	73
Total		80		80		80		80		80		80	
Concordância Observada		0.9875		0.9875		0.9500		0.9875		0.9750		0.9875	
Concordância Esperada		0.9163		0.8719		0.7991		0.7538		0.8609		0.8506	
Interpretação Kappa (K)		Excelente		Excelente		Excelente		Excelente		Excelente		Excelente	
p-valor		< 0.0001		< 0.0001		< 0.0001		< 0.0001		< 0.0001		< 0.0001	

Legenda: <sup>1</sup>Ano de 2007; <sup>2</sup>Ano de 2008; Pos (Positivo); Neg (negativo).

Quando foi avaliada a dependência da concordância entre os resultados apresentados pela leitura e releitura em relação às variáveis relacionadas ao aspecto técnico (esfregação e coloração), observou-se diferença estatisticamente significativa apenas para a variável “coloração” para os resultados produzidos pelas UL “R” ( $p=0.0298$ ) e “M” ( $p=0.0393$ ), que apresentaram discordâncias do tipo FP em ambas.

Quanto aos avanços relacionados à qualidade técnica das lâminas produzidas pelas UL participantes, no que diz respeito à produção de resultados satisfatórios (aspectos micro e macroscópicos) durante os três anos do estudo, observou-se diferença significativa quanto à obtenção de índices satisfatórios no período avaliado ( $p=0.0002$ ).

#### **4.2.3 Itens Avaliados na Visita Técnica**

Durante as visitas técnicas realizadas nas UL, pode-se observar que alguns dos itens avaliados apresentaram evolução no que diz respeito à presença ou desenvolvimento dos mesmos nas UL participantes, sem que, no entanto, algum destes alcançasse 100% de evolução ou desenvolvimento no período do estudo.

Foi observado que os itens com menor percentual de evolução são os itens que refletem a disponibilidade por parte do próprio laboratório, com os seguintes percentuais: manutenção preventiva para os equipamentos utilizados na realização da baciloscopia que variou de 6% a 17%, com um acréscimo de 11% e a quantidade de profissionais suficiente para a demanda de baciloscopia que variou de 76% a 94%, com um acréscimo de 18% no período do estudo.

Já os itens que possuem certa dependência do profissional obtiveram os maiores percentuais, como a realização do CQI nos corantes que apresentou uma variação de 0% a 67%, a elaboração e utilização de POP com uma disponibilidade entre as UL inicialmente de 6% (1/18), finalizando com 78% (14/18). A Figura 7

demonstra os percentuais de cada item avaliado e no APÊNDICE A os itens estão registrados por ano de realização e por UL.

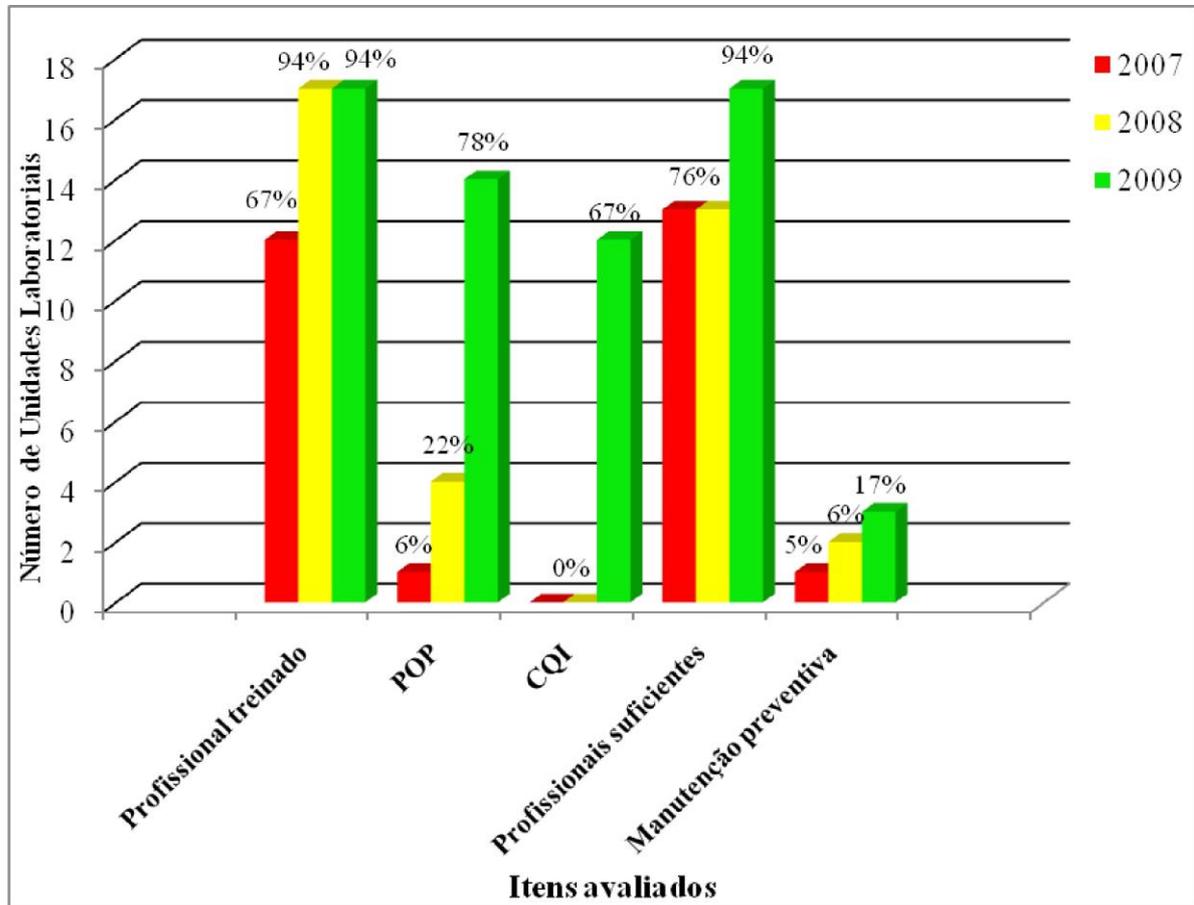


Figura 7. Evolução dos itens do roteiro de visita técnica das 18 unidades laboratoriais no ano de 2007, 2008 e 2009.

Legenda: POP- Procedimento Operacional Padrão; CQI- Controle de Qualidade Interna.

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 REDE DE LABORATÓRIO

A Tuberculose não é um simples problema de saúde do indivíduo, mas um problema de Saúde Pública e por tal razão necessita de esforço coletivo para mudar o cenário epidemiológico da doença. Estes esforços são as políticas públicas, a maioria das quais formuladas e implantadas pelos Estados e pelos órgãos internacionais. Tais políticas traduzem uma vontade social de mudança, considerando aspectos humanitários, econômicos e de saúde pública, com o objetivo de redução das novas infecções, de novos doentes e evitando consequentemente os óbitos por uma doença curável.

Para garantir a implementação das políticas públicas é necessário que se tenha uma organização estrutural operacional em todo o território nacional. No Brasil, esta estrutura é o Sistema Único de Saúde (SUS) com as suas instâncias gerenciais e sob o comando na União, Estados e Municípios e toda a rede, quer seja pública ou conveniada pelo SUS. A estrutura que organiza as ações sobre a TB é o PNCT e a atual estratégia no combate a doença é o Plano Nacional de Controle da Tuberculose (BRASIL, 2002; 2010).

O SUS pressupõe a hierarquização das ações de saúde com distribuição das competências para conter o avanço da TB pelas três esferas da administração pública. Estas esferas assumem diversas atribuições, voltadas ao tratamento da doença, ao ensino e à pesquisa, ao diagnóstico laboratorial, dentre outras. Quanto ao diagnóstico laboratorial da doença, o nível federal oferece subsídios técnicos para as Unidades de Saúde e para a rede laboratorial. Compete à área técnica da instância estadual manter estreita articulação com o Laboratório de Referência Estadual e Regional, participar do planejamento das ações de diagnóstico bacteriológico e o Controle de Qualidade. Em relação às competências da esfera Municipal, esta deve monitorar os indicadores epidemiológicos, bem como

acompanhar o cumprimento de metas propostas nos diversos pactos, assim como coordenar a busca ativa de sintomáticos respiratórios no município (BRASIL, 2002; 2010).

De acordo com a OMS, um LL ou UL é capaz de realizar de 2 a 20 baciloscopias por dia, totalizando no mínimo 40 e no máximo 400 baciloscopias para 20 dias úteis, para atender uma população de 100.000 habitantes, sendo necessário ainda ao menos um laboratório que realize cultura para uma área com população de 500.000 habitantes. Levando-se em consideração tais informações, o município de Belém possui uma quantidade de UL adequada para atender a demanda de baciloscopia da população residente neste município, até mesmo sem incluir os dados das UL da rede privada, que é o dobro das UL da rede pública.

As UL do setor privado são detentoras de um percentual considerável de produtividade de baciloscopias (dados não mostrados), no entanto, nem todas participam efetivamente da AEQB, logo, cabe ao LACEN gerenciar a rede de forma homogênea para que 100% das UL pertencentes à rede, não somente participem da AEQB, mas também que prestem informações acerca de todos os agravos de Saúde Pública realizados na rede de laboratório.

Com relação aos tipos de exames disponíveis na rede pública para o diagnóstico e controle da TB e outras micobactérias, o município realiza exames de bacilosocopia pelo método de Ziehl-Neelsen, cultura pelo método Petroff e o teste de sensibilidade pelo método das proporções, sendo que os dois últimos são realizados somente no LR, pois necessitam de um aporte estrutural, de recursos humanos e de materiais especializados (BRASIL, 2002).

A quantidade de UL que disponibilizava cultura para TB no município era escassa no período do estudo (um para 500.000 habitantes), apesar de existirem laboratórios privados que realizavam este exame, ainda assim a oferta era escassa. Vale destacar que esta era a realidade nos anos de 2007, 2008 e 2009; atualmente, o LACEN, juntamente com a Coordenação Geral de Laboratórios (CGLAB), estão

subsidiando as ações para que haja a descentralização na realização da cultura, possibilitando, desta forma, cada vez mais o acesso ao diagnóstico para os pacientes que apresentam a forma paucibacilar da doença, bem como para os que apresentam as formas extrapulmonares da TB.

O monitoramento dos indicadores epidemiológicos é de competência municipal, bem como coordenar a busca de SR no município através da busca ativa nas UL. Os dados de SR examinados não estão dentro do que é recomendado pelo PNCT, o que poderia sugerir a ausência da busca destes pacientes. No entanto, não se pode esquecer que constam apenas informações de produção anual das baciloscopias realizadas nas UL do serviço público.

Um fato interessante foi à diferença considerável na quantidade de baciloscopias de primeira, segunda e terceira amostras, solicitadas para o diagnóstico. O PNCT preconiza a utilização de duas amostras de escarro para um paciente sintomático respiratório (MS, 2010). Os resultados evidenciaram que, durante o período de estudo, dos 68.853 pacientes que realizaram baciloscopia de 1ª amostra, somente 37,5% (25.793/ 68.853) voltaram para realizar a 2ª amostra, e, destes, 2,1% realizam a 3ª amostra. Estes resultados não divergem do estudo realizado por Gopi et al. (2004), que observaram uma diferença quantitativa entre as amostras e concluíram que duas amostras de escarro são suficientes para diagnosticar a TB.

Em 1970, o Instituto Nacional da Tuberculose em Bangalore realizou um estudo para estimar a detecção adicional de casos positivos ao examinarem oito amostras de escarro, e concluiu-se, na ocasião, que o exame sucessivo de escarro não aumentou a sensibilidade, sendo duas amostras ideais para a detecção do bacilo.

Outro estudo realizado em uma comunidade rural na África por Crampin et al. (2001), onde compararam a utilização de três amostras para obtenção de cultura positiva em pacientes com TB, chegaram a conclusão de que apenas duas

amostras são suficientes para o diagnóstico da TB. A utilização de mais uma amostra pode aumentar a proporção de FP, elevando os custos no diagnóstico, que incluem os custos financeiros em termos de tratamento e os custos para os serviços de saúde (NAIR et al., 1976).

A importância da utilização da primeira e da segunda amostra de escarro para o diagnóstico da TB é reforçada pelo PNCT e por inúmeros estudos (CASCINA et al., 2000; MABAERA et al., 2006; WANG; WU; 2000; ), no entanto, os resultados do presente estudo demonstraram que poucos pacientes voltaram para realizar a segunda baciloscopia, porém estes resultados podem estar relacionados ao não comparecimento do paciente na UL, a falha ou ausência de informação no momento do preenchimento e ou solicitação do exame de escarro, o que leva duplicidade do registro, ou seja, a segunda amostra de um mesmo paciente acaba sendo registrada como primeira amostra.

## 5.2 AVALIAÇÃO TÉCNICA

Para o Ministério da Saúde, o exame prioritário para os casos suspeitos de TB pulmonar é a baciloscopia de material clínico expectorado. Sua utilização justifica-se pelo seu baixo custo e pela fácil execução deste exame. Além disso, o paciente bacilífero é a principal fonte de disseminação e manutenção da transmissão da TB na comunidade, sendo a sua identificação primordial para o controle da endemia em termos de saúde pública.

Para que se tenha um controle da TB e para que este seja efetivo, é preciso dispor de uma rede de laboratório que forneça resultados precisos e confiáveis dos exames disponíveis. A qualidade dos exames depende, dentre outros fatores, de se ter um PNCT, que interaja com todos os níveis de atuação, competindo à CGLAB e aos LRE capacitar e monitorar a qualidade dos exames utilizados para o diagnóstico e controle da doença.

No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda que a AEQB seja efetuada seguindo o protocolo descrito no Manual Nacional de Vigilância Laboratorial da Tuberculose e outras Micobactérias (BRASIL, 2008), através da releitura cega e a realização de visita técnica de um profissional pertencente ao laboratório de referência às UL. E este método também é recomendado pelo Consenso Global (APHL/CDC, 2002), que descreve que o foco da AEQB está na identificação de erros graves, o que pode resultar em um desempenho inadequado e não na avaliação de falhas individuais.

Os resultados apresentados neste trabalho evidenciam falhas no desenvolvimento das baciloscopias processadas pelas UL públicas, com destaque para a 1 etapa de avaliação das lâminas, que demonstrou que 100% das UL produziram lâminas que foram classificadas como inadequadas, sendo que a distensão do esfregaço (aspecto delgado) apresentou os menores percentuais de satisfatoriedade. Em um estudo desenvolvido em oito UL no estado do Pará (SOUSA et al., 2007) onde foram avaliadas 189 baciloscopias para TB, relatou-se 36% de falhas, sendo que as mais frequentes estavam relacionadas à distensão seguidas pela coloração.

Vários fatores, tanto os relacionados à amostra quanto os relacionados à confecção dos esfregaços podem ter interferido na qualidade das baciloscopias realizadas nas UL avaliadas.

Quanto à qualidade das amostras, estas podem ter sido inadequadas, ou seja, amostras (contendo grande quantidade de saliva) com aspecto de saliva, por falta de uma orientação correta para a colheita do escarro ou devido à própria dificuldade do paciente em produzir amostras adequadas (mucopurulentas), o que aparentemente não seria uma justificativa para este estudo, já que o percentual de baciloscopias processadas nas UL com a finalidade de controle foi inferior ao percentual de exames executados para o diagnóstico.

Com relação à confecção do esfregaço, pode ter ocorrido uma eleição inadequada da partícula purulenta, ou até mesmo devido à falta de habilidade do profissional em distribuir a amostra homogeneamente na lâmina, ou ainda a não utilização do material recomendado (lâminas novas e aplicadores de madeira roliços).

Latini et al. (1986), quando avaliaram a qualidade das baciloscopias realizadas na rede de laboratórios da Argentina, obtiveram 72,1 % (5.402/7.487) de lâminas consideradas adequadas, no entanto o percentual de amostras inadequadas foi de 23,8%, o que sugere que, quando se utiliza uma amostra adequada, obtêm-se maior sucesso na produção de lâminas adequadas.

Os resultados obtidos na segunda etapa de avaliação demonstraram uma melhora na qualidade técnica das lâminas, mas ainda assim as deficiências continuaram relacionadas ao aspecto delgado das lâminas, observando-se também nesta avaliação a presença de cristais de fucsina.

A deficiência na coloração pode estar relacionada tanto aos materiais de consumo quanto ao pessoal envolvido na realização dos exames, como, por exemplo, o reaproveitamento de reagentes e lâminas por carência de material, a utilização de materiais de qualidade duvidosa, a sobrecarga de trabalho nas UL, o rodízio dos profissionais em tempo inferior aos treinamentos ministrados e também à desobediência aos protocolos estabelecidos pelo MS (MFINANGA et al., 2007; SOUSA et al., 2007).

Em estudo realizado na Colômbia, Léon et al. (1993) concluíram que o aspecto técnico adequado das lâminas (esfregaço homogêneo e boa coloração) teriam associação com os resultados concordantes, e os aspectos inadequados (esfregaço delgado, presença de cristais de fucsina e descoloração inadequada) teriam associação com resultados discordantes FP ou FN.

O percentual de discordância FN obtido neste trabalho variou 1,3% a 5,5%, sendo este último superior aos obtidos por outros estudos realizados no

Brasil. Sousa et al. (2007), quando avaliaram oito UL do Estado do Pará, observaram 4,0% de resultados FN e Kusano et al. (2001), que avaliaram 7.752 lâminas de baciloscopias provenientes do Distrito Federal, relataram 0,8% de FN. No entanto, o percentual de FN obtido no presente estudo foi inferior ao relatado em um estudo realizado na Argentina por Latini et al. (1986), que descreveram 12,0% de discordâncias FN e por Mfinanga et al. (2007), que relataram 18,5 % de FN, ao avaliarem a qualidade das baciloscopias em Dar es Salaam, Tanzânia. Percentuais superiores foram descritos por outros autores, Van Rie et al. (2008).

Em estudo conduzido em laboratórios de oito estados da Índia, Paramasivan et al. (2003), utilizando painel de leitura, avaliaram a garantia da qualidade da tuberculose, e relataram um percentual de FN que variou de 12,0% a 43,0%. No entanto, esta avaliação considerou como resultados FN as discordâncias em número de cruces, que não é contemplada no protocolo de AEQB. De acordo com os relatos de Vieira et al. (2007), a quantificação em números de bacilo é a maior dificuldade para a obtenção de proficiência.

Os percentuais de FP apresentados pelas UL “A<sup>1</sup>” (25,0%), M<sup>2</sup>”(28,6%), e “R<sup>2</sup>” (14,3%) foram superiores aos resultados de FN. Quando comparados com outros estudos observa-se que o percentual permanece elevado. Sousa et al. (2007), relataram um percentual de 25,0% que é inferior ao da UL “M” é igual ao da UL “A<sup>1</sup>”.

Quando se avaliou a dependência entre as variáveis coloração e esfregaço, que são itens da qualidade técnica, e a concordância das leituras, observou-se que as discordâncias de falso positivo, apresentadas pelas UL “R” e “M”, estavam relacionada ao aspecto técnico coloração. Achados semelhantes foram encontrados por Léon et al. (1993), quando propuseram a avaliação da qualidade das baciloscopias confeccionadas pela rede de laboratórios da Colômbia.

O excesso de cristais de fucsina foi à falha relacionada à coloração encontrada com maior frequência entre lâminas avaliadas no presente estudo. O cristal de fucsina pode induzir a resultados FP quando o microscopista não possui

um conhecimento (sólido) da estrutura do bacilo, confundindo desta forma estes cristais com o bacilo (AZIZ et al., 2002; KUSZNIERZ et al., 2004).

Kusano et al. (2001) relataram uma variação menor de discordância FP, que foi de 0,4 % a 5,5 %, no presente estudo esta variação foi superior, sendo de 14,3% a 28,6%. Esta menor variação obtida por Kusano et al (2001), pode ser associada ao tipo de método utilizado para a avaliação das lâminas, pois utilizaram o protocolo que nos dias atuais já não é mais recomendado (100% das positivas e 10% das negativas), logo a quantidade de lâminas negativas avaliadas foi menor. Outros autores também descreveram baixos percentuais de FP, Romero et al. (2008), relataram uma variação de FP de 0,9% a 1,1%, quando utilizaram dois métodos para a AEQB, em Cuba. Selvakumar et al. (2003) ao realizarem um estudo na Índia, para avaliar os erros FP, utilizando releitura cega, obtiveram percentuais que variaram de 0% a 1,2%, associando estes erros a quantidade inadequada de profissional para a demanda da baciloscopia.

Cuidados com os reagentes que serão utilizados no preparo da coloração devem ser tomados, pois uma contaminação de BAAR na água utilizada para o preparo dos corantes, azul de metileno e fucsina de Zielh podem gerar resultados FP. A qualidade dos equipamentos utilizados deve ser mantida, como por exemplo, o microscópio. A utilização de um microscópio adequado somado aos conhecimentos técnicos necessários ao profissional são requisitos mínimos para evitar os resultados FP.

Apesar de ter utilizado o teste kappa para análise de concordância, e deste ter obtido uma interpretação excelente para a concordância entre os resultados, a análise global de concordância é deficiente para as UL do município de Belém, pois o protocolo recomendado para a AEQB, não permite variabilidade em relação ao valor máximo de concordância (100%).

A variação de concordância dos resultados de leitura e releitura apresentados neste estudo pode ser resultado de deficiência técnica dos leitores na

quantificação de BAAR ou de inconsistência na reprodutibilidade da baciloscopia em razão de limitações inerentes à própria técnica. Entre as limitações, se destacam a dificuldade de realizar a leitura dos mesmos campos microscópicos em dois momentos distintos (PARAMASIVAN et al., 2002) mesmo que exista uma padronização que determine o posicionamento inicial do primeiro campo microscópico a ser analisado e a direção que deve ser seguida para a leitura de 100 campos (BRASIL, 2001).

A detecção de um FP é considerada erro grave e a detecção de um FN indica que o laboratório apresenta um erro significativo (APHL/CDC, 2002; PARAMASIVAN et al., 2003). Um resultado FP acarreta sofrimento humano e custos financeiros, enquanto um resultado FN traz custos à sociedade, causa danos ao paciente pela demora no diagnóstico e faz com que os médicos percam a confiança nos serviços ofertados (WHO/IUATLD, 2000). Por isso, a garantia da qualidade na microscopia para TB é essencial, e a qualidade nos serviços destes laboratórios deve ser considerada como prioridade no PNCT.

### **5.2.1 Melhoria na Qualidade Técnica das Lâminas**

Os resultados deste estudo evidenciam uma melhoria significativa na qualidade técnica das lâminas processadas nas UL participantes durante o período avaliado. Tais melhorias podem estar relacionadas à mudança do protocolo de AEQB, pois o protocolo de releitura mensal que era recomendado e utilizado até junho de 2007 previa a avaliação de 100% das lâminas positivas e 10% das lâminas negativas. Por ser uma metodologia que gerava uma rotina grande de trabalho aos LR (AZIZ et al., 2002; ROMERO et al., 2008), que acabavam não suportando o volume de lâminas para releitura, e também por utilizar uma avaliação pontual, classificando apenas como lâminas adequadas e inadequadas, sem especificar os itens de adequação e inadequação, este método de AEQB não é mais recomendado.

A realização anual de treinamento, de responsabilidade do LR, para os profissionais responsáveis pela confecção das baciloscopias nas UL também pode ser considerado como um fator que colaborou para alcançar estes resultados. O treinamento é útil para a padronização da técnica e também serve como motivação para os profissionais. Em 2009, o LACEN-PA realizou um treinamento que promoveu uma atualização em Baciloscopia para o diagnóstico e controle da TB, tendo como um dos objetivos repassar aos profissionais participantes, que pertenciam às UL, o conhecimento do método de AEQB. Segundo informações do LACEN-PA, a intenção era que, se o profissional que confeccionasse as lâminas tivesse ciência do que é avaliado, ele mesmo estaria mais atento para as possíveis falhas na realização da técnica.

As visitas frequentes às UL, ajudando a estabelecer uma boa relação entre os profissionais do LR e LL, também podem ser citadas como fatores importantes na melhoria da qualidade técnica das lâminas processadas pelas UL participantes. A visita técnica, além de checar os itens aplicados ao roteiro de visita, proporciona um *feed-back* dos resultados, pois é o momento em que se discute as recomendações encaminhadas pelo LR ao LL, abrindo discussões sobre as melhorias da técnica.

O que não pode deixar de ser ressaltado é que, apesar de se ter alcançado, em relação à primeira etapa de AEQB, melhorias nos aspectos macro e microscópico das lâminas produzidas pelas seis UL cujas lâminas foram classificadas como adequadas na segunda etapa de realização da AEQB, duas destas UL, "I<sup>2</sup>" e "M<sup>2</sup>" apresentaram resultados discordantes de FP e FN respectivamente. Em estudo semelhante realizado na província de Cebu, na Índia, por Fujiki et al. (2002), foi avaliada a implantação de um novo método de AEQB utilizando lâminas produzidas em um ano. Na ocasião, os autores também observaram melhorias na qualidade do esfregaço de lâminas de baciloscopias, sem que, no entanto estas melhorias impedissem o aparecimento de resultados discordantes.

Com a realização de visita técnica obteve-se algumas informações que podem estar relacionadas aos resultados de discordância nas duas UL (“i<sup>2</sup>” e “M<sup>2</sup>”). Em ambas foi relatado que havia apenas um profissional capacitado para a leitura de BAAR, sendo que o mesmo também realizava a rotina de outros agravos, o que reflete uma sobrecarga de responsabilidades e trabalho. A sobrecarga de trabalho foi sugerida por Paramasivan et al. (2003) como fator potencial para resultados FN, este foi apresentado pela UL “M<sup>2</sup>”, na mesma, observou-se que a baciloscopia era de um paciente de controle, ou seja, paciente realizando tratamento.

A ação dos medicamentos utilizados para o tratamento da TB causa uma destruição na parede celular do bacilo resultando na fragmentação do mesmo. Caso o profissional não disponha de tempo suficiente para a observação adequada da lâmina, bem como a visualização dos 100 campos microscópicos recomendados para a leitura, o bacilo fragmentado é mais difícil de ser visualizado, levando a resultados FN.

Diante dos resultados obtidos neste estudo fica evidente que é indispensável uma rede de laboratório dispor de um método de AEQB para os laboratórios que realizam baciloscopia para o diagnóstico e controle da TB devendo ser corretamente implementado e monitorado. No Pará o LACEN-PA dispõe deste método de avaliação, sendo que este é considerado o mais eficiente para avaliar a qualidade das baciloscopias (AZIZ et al., 2002; ROMERO et al., 2008, SELVAKUMAR et al., 2003).

Apesar de ser o método mais eficiente o presente estudo é o primeiro no Brasil, até o momento a ser realizado utilizando este método de avaliação com a amostragem de 80 lâminas, estudos semelhantes já foram relatados (KUSANO et al., 2001; LATINI et al., 1986; LÉON et al., 1993; MFINANGA et al., 2007; MUNDY et al., 2002; PARAMASIVAN et al., 2003; SOUSA et al., 2007).

### 5.3 VISITA TÉCNICA

A visita técnica é o processo mais adequado para observar as condições de um laboratório e as atividades nele desenvolvido. Por ter um contato direto, é mais efetivo e permite propor ações corretivas de acordo com os recursos e possibilidade local (AZIZ et al., 2002; BRASIL, 2008).

Esta metodologia de avaliação *in locu* é recomendada pelo consenso global (AZIZ et al., 2001) no entanto poucos estudos de avaliação da qualidade da baciloscopia debatem este tipo de avaliação. Latini et al.(1986) ao avaliarem a qualidade da baciloscopia na rede de laboratório da Argentina, reforçam a importância de realização de visita, para a detecção de problemas e a oportunidade de resolução do mesmo.

Em relação aos itens observados durante o período de análise a disponibilidade do POP nas UL alcançou um percentual de 78%, correspondendo por 14 das 18 UL. O POP ou manual de normas é uma orientação técnica utilizada para manter o padrão de realização de uma metodologia. Buzingo et al. (2003) ao realizarem um estudo em Burundi, onde avaliaram a utilidade de um sistema de rastreamento da qualidade das baciloscopias, observaram que apesar de se ter disponível nas UL o POP, não quer dizer que o mesmo será utilizado por toda a equipe técnica constantemente.

No presente estudo observou-se que na 1ª etapa de avaliação apenas uma UL possuía o POP, fato este que pode ser justificado por ser a mesma uma UL de referência para o diagnóstico e controle da TB.

Os resultados obtidos demonstraram que 0% das UL na 1ª etapa de avaliação não realizavam CQI, já nas etapas posteriores este item avançou. A estratégia do CQI possui o objetivo de evitar ou minimizar erros técnicos. Este controle pode envolver os aspectos preventivos e os aspectos operacionais, que

envolve a realização do controle de insumos, equipamentos e aplicação de ações corretivas (BRASIL, 2008; BRASIL, 2001).

Os produtos químicos utilizados para a realização das baciloscopias em UL devem ser de qualidade analítica certificada. A qualidade da fucsina é um dos elementos essenciais para garantir a qualidade das baciloscopias (ZHAO et al., 2009). Os resultados deste estudo demonstraram que existe uma dependência entre a variável coloração, relacionada à discordância.

A realização de CQI requer de quantidade de profissional adequada e com tempo disponível para mais esta atividade diária. Os dados obtidos demonstram que as UL disponibilizam número suficiente de profissionais para atender a demanda de baciloscopia, no entanto o profissional não realiza exclusivamente os exames baciloscópicos.

A quantidade de profissional treinado para a realização da baciloscopia foi o item de maior percentual obtido. O treinamento de um profissional colabora para mantê-lo atualizado e motivado. Os resultados de melhorias quanto ao aspecto técnico das lâminas e a obtenção de 100% de concordância nas leituras das UL podem estar relacionados a este item. Van Rie et al. (2005), relatou melhorias acentuadas no aspecto técnico das lâminas de baciloscopias, quando avaliaram a utilização da Avaliação Externa da Qualidade em Kinshasa.

O item manutenção preventiva para os equipamentos foi o de menor percentual durante todo o período de estudo. Os equipamentos em particular os microscópios devem ser usados de acordo com as recomendações do fabricante, a fim de ampliar a sua vida útil. Devem também, ser monitorados através de manutenções preventivas. Microscópio sem condições adequadas de uso é provável consequência de FN (BRASIL, 2008).

Vieira et al. (2005), ao analisar uma metodologia para caracterização de proficiência de leitores de baciloscopia para TB, em Manaus, deduziu que na caracterização de proficiência o microscópio é uma variável de interferência nos resultados de leitura.

## 6 CONCLUSÕES

- 1- O município de Belém possui uma rede pública de laboratórios organizada hierarquicamente, adequada para atender a demanda dos exames utilizados para o diagnóstico e controle da tuberculose;
- 2- O trabalho realizado e disponibilizado pelo LACEN-PA, como laboratório de Referência Estadual é de grande importância, pois auxilia a direção do PCT estadual a monitorar as UL que apresentam dificuldades na técnica;
- 3- A boa qualidade das lâminas baciloscópicas produzidas pelas UL do município de Belém, dependem da soma de diversos fatores que iniciam com a qualidade da amostra disponível, passa pela capacidade técnica do profissional e finaliza com a estrutura disponível para a realização da técnica;
- 4- A qualidade das baciloscopias produzidas pelas UL inicialmente apresentaram falhas relacionadas ao aspecto técnico e resultados discordantes. Após a 2ª etapa de avaliação pode-se observar melhorias nas lâminas de baciloscopias, bem como a obtenção de 100% de concordância na 3ª etapa;
- 5- As falhas mais comuns encontradas após a AEQB estão relacionadas ao aspecto macroscópico da lâmina, distensão do esfregaço, no entanto, a única variável que apresentou relação com os resultados discordantes foi o item coloração;
- 6- A não obtenção de 100% de classificação adequada para as lâminas nas três etapas e os resultados de FP e FN reforçam a necessidade de manter e expandir a Avaliação Externa da Qualidade da Baciloscopia para todas as UL que a realizam na rede de laboratório;

## 7 REFERÊNCIAS

APHL/CDC - Association of Public Health Laboratories/Centers of Disease Control and Prevention. **External Quality Assessment for AFB Smear Microscopy**. Washington, DC:APHL, 2002.

AYRES M, AYRES, J.R.M, AYRES, D.L, SANTOS, A.S. **BioEstat 5.0-Aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas**.Belém: Sociedade Civil Mamirauá; Brasília CNPq., 2007. 290p.

AZIZ, M; BRETZEI, G. Use of a standardized checklist to assess peripheral sputum smear microscopy laboratories for tuberculosis diagnosis in Uganda. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 6, n. 4, p. 340-349, IUATLD, 2002

BACHA, H. A. Tuberculose: diagnóstico e tratamento. **Revista Prática Hospitalar**. Ano VII. n. 42, 2005.

BAREA, J A.; PARDINI, MARIA INÊS, M. C.; GUSHIKEN, T. Extração de DNA de materiais de arquivo e fontes escassa para utilização em reação de polimerização em cadeia (PCR). **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v. 26, n. 4, p. 274-281, 2004.

BARNES, P. F.; BARROWS, S. A. Tuberculosis in the 1990s. **International Medical**, v. 119. n. 5. p. 400 – 410, 1993.

BAUMANIS, V.; JANSONE, I.; BROKA, L.; NODIEVA, A.; BRATKOVSKIS, M.; TRACEVSKA, T. Evaluation of the insertion-sequence-6110-based polymerase chain reaction detection of pathogenic mycobacteria. **Acta Universitatis Latviensis**.v.662, p.7-24, 2003.

BIFANI, P.; KUREPINA, N.; MATHEMA, B.; WANG, X-M.; KREISWIRTH, B. Genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates using IS6110-based Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis. In: GAUGANT, D. A. **Molecular epidemiology of microorganisms**. Methods and Protocols. Methods in Molecular Biology. v. 551, cap. 10. Nova Iorque: Humana Press, 2009. p. 117-128.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. Centro nacional de epidemiologia. Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. **Manual de bacteriologia da tuberculose**, Rio de Janeiro, 1994,115 p.

\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_. Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids. **TUBERCULOSE - Diagnóstico Laboratorial – Baciloscopia.** – Brasília: Ministério da Saúde, 2001. 72 p.: (Série TELELAB).

\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_. 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: FUNASA/CRPHF/SBPT,2002a, 263 p.

\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_. Secretaria de Políticas de Saúde. **Situação da tuberculose no Brasil.** Brasília: Ministério da Saúde, 2002b.

\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Manual técnico para o controle da tuberculose: cadernos de atenção básica.** 6. ed. rev. e atual. – Brasília: Ministério da Saúde, 2002c. 70 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos; n. 148).

\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_. Fundação Nacional de Saúde. Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública. Centro de Referência Professor Hélio Fraga. **Fortalecimento da rede de laboratórios para o diagnóstico da tuberculose no Brasil,** 2002d.

\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica.** 6 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. 816 p.

\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 436 p.

\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde,** Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 7. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2009. 816 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BUZINGO, T; SANDERS, M; MASABO, J-P; NYANDWI, S; VAN DEUAN, A. Systematic restaining of sputum smear for quality control is useful in Burundi. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease,** v. 7, n. 5, P. 439-444. 2003.

CAMPRIN, A C; FLOYD, S; MWAUNGULU, F; BLACK, G; NDHLOVU, R; MWAIYEGHELE, E; GLYNN, J.R; WARNDORFF, D.K; FINE, P.E.M. Comparison of two versus three smears in identifying culture-positive tuberculosis patients in a rural African setting with high HIV prevalence. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 5, n. 11, p. 994-999, nov. 2001.

CASTELO FILHO, A; AFRÂNIO, L.K; BARRETO, A.V; LEMOS, A.C.M; NETO, A.R; GUIMARÃES, C.A; SILVA, C.L; SANT'ANNA, C.C; HADDAD, D.J; LIMA, D.S; MATOS, E.D; MELO QUEIROZ, F.C; FIÚZA DE MELO, F.A; GERHARDT FILHO, G, MARSICO,G.A; SILVA, G; SIQUEIRA, H.R; CAMPOS, H; SACONATO, H; DOURADO, I; ROSEMBERG, J; BRAGA, J.U; SANTOS, J.R; SEISCENTO, M; CONDE, M.B; DALCOMO, M.P; BRITO DE ALMEIDA, M.M; PENA, M.L.F; HIJJAR, M.A; NORONHA ANDRADE, M.K; CARDOSO, N.C; PINEDA, N.I.S; MUNHOZ LEITE, O.H; PICOS, P; FRARE & SILVA, R; CAVALCANTI, S; PEREIRA, S.M. II Consenso Brasileiro de Tuberculose: Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. **Jornal Brasileiro de Pneumologia** , São Paulo, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/scielo>> Acesso em: 12 jun.2010.

CHAUHAN, A.; MADIRAJU, M. V., FOL, M. *Mycobacterium tuberculosis* cells growing in macrophages are filamentous and deficient in Fts rings. **Journal Bacteriology**, v. 188, p. 1856-65. 2006.

CHIANG, C-Y. ; RIEDER, H. L. ; KIM, K-M. ; DAWSON, D. ; LIN, T-P, LUH, K-T. Quality of sputum smear microscopy in Taiwan. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 104. n. 7, p. 502-506, 2005.

CASSINA, A; FIETTA, A; CASSALI, L. Is a large number of sputum specimens necessary for the bacteriological diagnosis of tuberculosis?. **Journal Clinical Microbiology**, v.38, n. 1, p. 466, jan. 2000.

CATALDI, A.; ROMANO, M. I. Tuberculosis caused by Other Members of the *M. tuberculosis* Complex. In: PALOMINO, J. C.; LEÃO, S. C.; RITACCO, V. **Tuberculosis 2007 – From basic science to patient care**. Cap. 8, p. 283-314. Disponível em: <<http://www.tuberculosis-textbook.com>> Acesso em: 28 set. 2008.

CAVALCANTI, V. **Tuberculose: diagnóstico precoce ainda é essencial na luta contra a doença**. Ministério da Saúde. Sistema Nacional de Auditoria. 2006. Disponível em: < <http://sna.saude.gov.br/?id=2875>>. Acesso em: 27 Jun. 2008.

COLE, S .T, BROSCH, R; PARKHILL, G; CHUERCHER, C; HARRIS, D; GORDON, S.V; EIGLMEIER, K; GAS, S; BARRY, C.E; TEKAIA, F; BADCOCK, K; BASHAM, D; BROWN, D; CHILLINGWORTH, T; CONNOR, R; DAVIES, R; DEVLIN, K;

FELTWELL, T; GENTLES, S; HAMLIN, N; HOLROY, S; HOMSBY, T, JAGELS, K; KROGH, A; MCLEANS, J; MOULE, S; MURPHY, L; OLIVER, K; OSBORNE, J, QUALI, M.A; RAJANDREAM, M.A; ROGERS, J; RUTTER, S; SEEGER, K; SKELTON, J; SQUARE, R; SULSTON, J.E; TAYLOR, K; WHITEHEAD, S & BARRELLI, B.G. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. **Nature**, v. 393, p. 537-544, Jun, 1998.

COLLINS, C.H; GRANGE, J.M; YATES, M.D. **Tuberculosis Bacteriology-organization and practice**. 2 ed. Butterworth-Heinemann: Oxford. 1997.

CUEVAS, R. V. Pasado, presente y futuro de las técnicas diagnósticas de tuberculosis. **Revista Instituto Nacional del Enfermagem Respiral Mexico**. v.16, n. 3, p. 181-86, 2003.

DANIEL, T. M. The history of tuberculosis. **Respiral Médical**, v. 100, n. 11, p.1862-1870, nov, 2006.

DSMZ. **Bacterial nomenclature Up to Date** . Disponível em: <<http://www.dsmz.de/bactnom/bactname.htm>>. Acesso em: 4 fev. 2009.

FLORES, L.L; PAI, M; JUNIOR, J.M.C; RILEY, L.W. In-house nucleic acid amplification tests for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum specimens: meta-analysis and meta-regression. **BMC Microbiology**, v. 55, n. 5, p. 1-10, out. 2005.

EISENACH, K. D.; CAVE, M. D.; BATES, J. H.; CRAWFORD, J.T. Polymerase chain reaction amplification of a repetitive DNA sequence specific for *Mycobacterium tuberculosis*. **Journal of Infectious Disease**, v. 161, n. 5, p. 977-981, 1990.

EUZÉBY, J. P. **List of Bacterial names with Standing in Nomenclature**. Société de Bactériologie Systématique et Vétérinaire – France. Disponível em: <<http://www.bacterio.cict.fr/m/mycobacterium.htm>>. Acesso em: 03 jan 2010.

FAILLACE, J.M. A vacina BCG e seu valor na profilaxia da Tuberculose. **Revista de Medicina do Rio Grande do Sul, Porto Alegre**, v. 4, n. 22. 1948.

FANDINHO, F.C.O.; SALEM, J. L.; GONTIJO, P. P.; MARÓJA, M. F.; DAVID, H. L. Mycobacterial flora of the skin in leprosy. **International Journal Leprosy**; v. 59: p 569-5. 1991.

FERNANDES, T. Memória da Tuberculose: acervo de depoimentos. Rio de Janeiro: FIOCRUZ: Casa de Oswaldo Cruz/ Fundação Nacional de Saúde. Centro de Referência Prof. Hélio Fraga: Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária, 1993.

FLORES, L. L.; MADHUKAR, P.; COLFORD, J. M. In-house nucleic acid amplification tests for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum specimens: meta-analysis and meta-regression. **BioMed Central Microbiology**. v. 55, n. 5, p. 1 - 10, 2005.

FUJIKI, A; GIANCO, C; ENDO, S. Quality control of sputum in Cebu Province. . **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 6, n. 1, p. 39-46, jan. 2002.

FUNDO GLOBAL. Luta contra o bacilo e a ignorância. Disponível em: [http://www.fundoglobaltb.org.br/site/noticias/mostraNoticia.php?Section=5&id\\_content=1261](http://www.fundoglobaltb.org.br/site/noticias/mostraNoticia.php?Section=5&id_content=1261). Acessado em 18 Abr. 2010.

FURLANETO, I. P.; SOUZA, E. B.; BRITO, M. L.; LIMA, G. L. F.; LOPES, M. L.; SILVA, S. H. M.; LIMA, K. V. B. Avaliação de diferentes procedimentos para extração de DNA a partir de esfregaços corados pelo método de Ziehl-Neelsen. **Caderno de Saúde Coletiva, Rio de Janeiro**, v. 15, n.3, p. 401-14, 2008.

GOPI, G.P.; SUBRAMANI, R.; SELVAKUMAR, N.; SANTHA, T.; EUSUFF, S.I.; NAYARANA, P.R. Smear examination of two specimens for diagnosis of pulmonary tuberculosis in Tiruvllur District, south India. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 8, n. 7, p. 824-828. 2004.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Extensão. **Estimativa das populações residentes, em 1º de junho de 2009 segundo os municípios**. Disponível em: [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2009/POP2009\\_DOU.pdf](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2009/POP2009_DOU.pdf) Acesso em: 02 mai. 2010.

KUSANO, M. S. E.; VIEIRA, F. D.; SARMENTO, A. L. A.; MAIA, R. Qualidade do exame baciloscópico no Distrito Federal (Brasil) – uma averiguação da confiabilidade. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 54, n. 4, p. 597-607, out-dez. 2001.

KRITSKI, A. L.; CONDE, M. B.; SOUZA, G. R. M. **Tuberculose: do ambulatório à enfermaria**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2000.

[PDF to Word](#)