

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

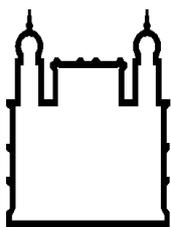


Fernanda de Alencar Lopes

Avaliação de regras de predição clínica para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em adultos na atenção primária.

Rio de Janeiro

2019



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Fernanda de Alencar Lopes

Avaliação de regras de predição clínica para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em adultos na atenção primária.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Epidemiologia Geral.

Orientadora: Dr.^a Yara Hahr Marques Hökerberg

Coorientadora: Dr.^a Sonia Regina Lambert Passos

Rio de Janeiro

2019

Catálogo na fonte
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde
Biblioteca de Saúde Pública

L864a Lopes, Fernanda de Alencar.
Avaliação de regras de predição clínica para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em adultos na atenção primária / Fernanda de Alencar Lopes. -- 2019.
94 f. : il. color. ; mapas ; tab.

Orientadora: Yara Hahr Marques Hökerberg.
Coorientadora: Sonia Regina Lambert Passos.
Dissertação (mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2019.

1. Tuberculose Pulmonar - diagnóstico. 2. Técnicas de Apoio para a Decisão. 3. Estudos de Validação. 4. Sensibilidade e Especificidade. 5. Perfil de Saúde. 6. Atenção Primária à Saúde. I. Título.

CDD – 23.ed. – 616.995

Fernanda de Alencar Lopes

Avaliação de regras de predição clínica para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em adultos na atenção primária.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Epidemiologia Geral.

Aprovada em: 10 de maio de 2019.

Banca Examinadora

Berenice das Dores Gonçalves, MD, Ph D

MEB/ISC/UFF

Cleber Nascimento do Carmo, Ph D

ENSP/Fiocruz

Dr.^a Yara Hahr Marques Hökerberg (Orientadora)

INI/Fiocruz

Rio de Janeiro

2019

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer à minha mãe, Anne, pelo apoio irrestrito e suporte emocional inabalável, e por todo seu esforço durante anos, pessoal e profissional, para me permitir seguir meus sonhos e ambições sem receios.

Ao meu pai, Ronaldo, e meus irmãos, Stela e Luis, por fazerem parte de todas as escolhas, conquistas, derrotas e vitórias da minha vida. À minha sobrinha, Luisa, por trazer tanta felicidade.

Aos profissionais da clínica onde atuo, e à minha equipe, pela compreensão e confiança.

Aos meus pacientes, por terem sido a inspiração e motivação desse trabalho.

Aos meus professores, tutores, preceptores e todos os educadores envolvidos na caminhada que culminou na conclusão dessa etapa.

Agradeço especialmente às minhas orientadoras, Yara e Sonia, pelo crescimento imensurável que proporcionaram, pelas discussões, incentivos e por terem acreditado no meu potencial.

À todos, meus mais sinceros agradecimentos! MUITÍSSIMO OBRIGADA.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

RESUMO

Introdução: Regras de predição clínica (RPC) são úteis para o diagnóstico de tuberculose pulmonar na atenção primária de regiões endêmicas, como o Brasil, pelos altos custos e/ou tempo associados aos exames para detecção do *Mycobacterium tuberculosis*, como o teste rápido molecular e a cultura do escarro. Entretanto, a maioria das regras foram propostas para uso no ambiente hospitalar. **Objetivo:** Avaliar a acurácia diagnóstica de regras de predição clínica para tuberculose pulmonar em pacientes ≥ 15 anos para uso na atenção primária. **Métodos:** Estudo caso-controle, com base nos registros em prontuário de uma unidade de atenção primária da cidade do Rio de Janeiro (2013 a 2018). Os casos foram selecionados no livro de registro de pacientes de tuberculose e definidos pelo resultado positivo no teste rápido molecular Xpert[®] MTB/RIF ou na cultura para *Mycobacterium tuberculosis*, em amostra de escarro (padrão de referência). Os controles foram selecionados no sistema de registro laboratorial e definidos pela negatividade nos exames Xpert[®] MTB/RIF e cultura para *Mycobacterium tuberculosis*. Cinco regras de predição clínicas foram avaliadas por terem sido derivadas ou validadas em amostras ambulatoriais ou de países endêmicos e que não avaliaram a baciloscopia (BAAR) no escarro. Foram avaliadas a sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança e valores preditivos, com seus respectivos intervalos de 95% de confiança. **Resultados:** A amostra incluiu 72 casos (65,3% confirmados por cultura e Xpert[®], 18,3% apenas pelo último método) e 151 controles, sem diferença quanto ao perfil socioeconômico. A mediana de idade de casos foi de 36 anos (variação 37-51) e de controles, 49 anos (variação 34-60). As regras com melhor desempenho para a triagem de casos na atenção primária foram as propostas por Solari e colaboradores, 2008 (score ≥ 2 : sensibilidade 83%; IC 95%: 73% - 91% e especificidade 62%; IC 95% 53%-69%) e por Gonçalves e colaboradores, 2015 (sensibilidade 79%; IC 95%: 67%-88% e especificidade 68%; IC 95%: 60%-75%), ambas incluíam como preditores perda ponderal e as imagens típicas na radiografia de tórax. **Conclusão:** Estes resultados podem ser úteis para avaliar o uso de regras de predição clínica para o diagnóstico de tuberculose pulmonar na atenção primária, em cenários de adoção do Xpert[®] como primeira escolha para o diagnóstico de tuberculose pulmonar.

Palavras-chave: Tuberculose Pulmonar. Técnicas de Apoio para a Decisão. Estudos de Validação. Sensibilidade e Especificidade.

ABSTRACT

Introduction: Clinical prediction rules (CPR) are useful tools for the diagnosis of pulmonary tuberculosis (PTB) at primary care facilities in endemic regions like Brazil, because of the high costs and/or time associated with the tests for detection of the *Mycobacterium tuberculosis* bacilli, such as the nucleic acid amplification test Xpert MTB/RIF or the sputum culture. **Objective:** Evaluate the diagnostic accuracy of clinical prediction rules for pulmonary tuberculosis in patients with 15 or more years for use at primary care settings. **Methods:** Case-control study, based on patient's clinical registry from a primary care unit from Rio de Janeiro city (2013-2018). Cases were selected among the reported cases of tuberculosis e defined by the positive Xpert[®] MTB/RIF or sputum culture results (reference standard). Controls were selected from the laboratorial registry system and defined by the negative results of Xpert MTB/RIF and sputum culture. Five prediction rules were chosen for evaluation, either because they were developed/validated at ambulatory settings or at endemic countries, and because they did not include sputum smear. Measures of sensibility, specificity, likelihood ratios e predictive values, with confidence intervals, were calculated for each CPR. **Results:** The sample included 72 cases (65.3% Xpert[®] and culture-proven PTB, 18.3% by Xpert[®] only) and 151 controls. No socioeconomic differences were found. The median age between cases was 36 years (range: 37-51) e 49 years between controls (range: 34-60). The CPR that showed the best performance for triage of PTB at a primary care setting were the ones proposed by Solari et al (score ≥ 2 points: sensibility 83%; 95% CI: 73%-91% and specificity 62%; 95% CI: 53-69%) and Gonçalves et al (score ≥ 3 points: sensibility 79%; 95% CI 67-88% and specificity 68%; 95% CI 60-75%). Both CPR include as predictors weight loss and typical radiographic findings. **Conclusion:** These results can be useful to assess the use of CPR for the diagnosis of PTB at primary care facilities, especially in setting where the Xpert[®] is used as first choice diagnostic tool for pulmonary tuberculosis.

Keywords: Tuberculosis, Pulmonary. Decision Support Techniques. Validation Studies. Sensitivity and Specificity.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AUC – Área sob a curva ROC

AIDS ou SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

AP – Área Programática

APS – Atenção Primária em Saúde

AUC ROC – Área Abaixo da Curva ROC

BAAR – Bacilo álcool-ácido resistente

DNC – Doenças de Notificação Compulsória

DOTS – Tratamento Oral Supervisionado Diário

E - Especificidade

ESF – Equipe de Saúde da Família

GAL – Gerenciador de Ambiente Laboratorial

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

ILTB – Infecção latente pela tuberculose

MDGs – Metas de Desenvolvimento do Milênio

MDR-TB – Tuberculose multi-resistente

MFC – Médico de Família e Comunidade

MTB – *Mycobacterium tuberculosis*

OMS – Organização Mundial de Saúde

ONU – Organização das Nações Unidas

OR - Odds Ratio

PEP – Prontuário eletrônico pessoal

PPD – Prova tuberculínica

PVHA – Pessoa vivendo com HIV ou AIDS

ROC – Receiver Operating Characteristic

RPC – Regra de Predição Clínica

S – Sensibilidade

SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SMS-RJ – Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro

SR – Sintomático Respiratório

SUS – Sistema Único de Saúde

TARV – Terapia antirretroviral

TB – Tuberculose

TB+ - Tuberculose Positiva

TBP – Tuberculose Pulmonar

TBBN – Tuberculose Baciloscopia Negativo

TRM – Teste Rápido Molecular

TSA – Teste de Sensibilidade Antimicrobiana

VHS – Velocidade de Hemossedimentação

SUMÁRIO

1. Introdução	11
1.1. Perfil Epidemiológico da Tuberculose no Brasil e no Município do Rio de Janeiro	13
1.2. Diagnóstico da Tuberculose no Brasil e no Município do Rio de Janeiro	15
1.2.1. Algoritmos de Diagnóstico de Tuberculose com TRM-TB, propostos pelo Ministério da Saúde e adaptados pela SMS-RJ	18
1.3. Regras de Predição Clínica para Diagnóstico de Tuberculose Pulmonar	20
1.4. Atenção Primária em Saúde no Município do RJ, Prontuário Eletrônico e Sistemas de Vigilância	30
2. Justificativa	33
3. Objetivos	35
3.1. Geral	35
3.2. Específicos	35
4. Métodos	36
4.1. Análise Estatística	41
4.2. Aspectos Éticos	41
5. Resultados	42
6. Discussão e Conclusão	50
7. Referências Bibliográficas	54
Apêndice 1 – Ficha de Extração de Dados	61
Anexo 1 – Prontuário Eletrônico (PRIME)	66
Anexo 2 – Ficha de Notificação / Investigação de Tuberculose	67
Anexo 3 – Ficha de Registro de Paciente e Acompanhamento de Casos de Tuberculose	68
Anexo 4 – Sistema Gerenciador de Ambientes Laboratoriais	69
Anexo 5 – Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD)	70
Anexo 6, 7 e 8 – Termos de Autorização para Uso de Dados	71
Anexo 9 – Parecer Comitê de Ética Escola Nacional de Saúde Pública	74
Anexo 10 – Parecer Comitê de Ética Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro	83

1. Introdução

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa, causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, que afeta milhões de pessoas em todo mundo. Apesar de ser uma doença curável há mais de 70 anos, a TB é a principal causa de morte por doenças infecciosas em adultos e em pessoas vivendo com vírus HIV/AIDS (PVHA). (1)

Em 2006, a Organização Mundial de Saúde (OMS) criou a estratégia Stop-TB afim de reduzir drasticamente a prevalência e mortalidade por TB, e para alcançar o objetivo 6c das Metas de Desenvolvimento do Milênio (MDGs), pactuadas pela Organização das Nações Unidas (ONU). (2) O objetivo das MDGs era parar e inverter, até 2015, a tendência de crescimento da incidência de TB, enquanto a estratégia Stop-TB pretendia reduzir em até 50% a prevalência e a mortalidade por tuberculose, em comparação ao ano de 1990. (2,3) A meta (referente a MDGs) de redução da incidência de TB foi alcançada de forma global, com a incidência de TB em 2015 18% menor que a de 2000. (3) Enquanto isso, a prevalência e a mortalidade por TB tiveram redução de 42% e 47%, respectivamente, desde 1990. (2)

Em 2015, quando as metas iniciais da Stop-TB foram alcançadas, foi criada a estratégia End-TB pela OMS, em conformidade com a Meta 3.3 de Desenvolvimento Sustentável da ONU. (3,4) O lema dessa estratégia é obter: “*Um mundo livre de TB. Sem mortes, doença ou sofrimento pela TB. Acabar com a epidemia global de TB.*” (4), e almeja-se obter isso através de três objetivos principais: 1. Redução das mortes por tuberculose, em 90% até 2030 e 95% até 2035; 2. Redução na incidência de TB, em 80% até 2030 e 90% até 2035; e 3. 0%, em 2030 e 2035, de famílias lidando com danos catastróficos causados pela TB; sendo que todos os objetivos são em comparação com o ano de 2015. (3)

Theron et al (5) afirmaram que a luta contra a TB estaria entrando em uma nova era, saindo da era de controle para uma era de eliminação de doença. Tipicamente, a eliminação de doenças ao longo da história envolveu dois componentes: a notificação sistemática de cada caso e a identificação dos clusters de doença, ao nível local. Segundo os autores, o monitoramento e a identificação de tendências locais permitiriam que os recursos pudessem ser aplicados de maneira direcionada em cada comunidade.

Theron et al (5) afirmaram que a eliminação da tuberculose dependeria da melhoria dos sistemas de coleta e análise de dados em cada país e sugeriram três passos para tal: 1. Melhorar a coleta e o uso dos dados programaticamente já coletados, como dados de notificação, fatores

de risco e desfechos de tratamento, para realização de intervenções locais; 2. Os programas e pesquisas nacionais devem ampliar o escopo de dados coletados rotineiramente, adicionando por exemplo referências geográficas, padrões de resistência ou fatores de risco como diabetes e tabagismo, a fim de direcionar melhor os recursos; e 3. Os programas devem desenvolver a capacidade para coleta periódica e focada de dados adicionais para melhorar o entendimento de padrões de transmissão e de resistência. (5)

Além da melhoria dos sistemas de coleta de dados, Yuen et al (6) afirmaram que para acabar com a epidemia global de TB não só os casos existentes devem ser tratados, como também é necessário que a transmissão seja interrompida para prevenir novas infecções e novos casos. Como forma de atingir esse objetivo, os autores sugerem a busca ativa e direcionada de casos, o que significa procurar e rastrear indivíduos em maior risco de doença para que possam ser diagnosticados precocemente e devidamente tratados para deixarem de ser infecciosos a outros indivíduos.

A maioria dos programas de controle da TB em países de alta carga de doença está baseada em políticas passivas de identificação de casos, ou seja, políticas que esperam as pessoas doentes procurarem atendimento. Porém no momento que o doente procura atendimento por conta dos sintomas, ele possivelmente possui a infecção há algum tempo e já houve a transmissão para a família e outros contatos. (6) Por isso, a identificação rápida de casos através da busca ativa de indivíduos doentes, com garantia de tratamento adequado, é essencial para interrupção da cadeia de transmissão.

Outro componente importante a ser considerado na luta contra a tuberculose, segundo Rangaka et al (7), seria a eliminação dos ‘reservatórios’ de infecção. O autor utiliza essa nomenclatura para se referir aos indivíduos portadores de infecção latente por TB. A infecção latente pela TB (ILTb) é uma infecção subclínica que pode durar semanas ou até décadas sem ativação, formando com isso os ‘grandes reservatórios’ de pessoas infectadas. Os casos novos podem surgir anos depois da infecção primária, e por isso, estratégias que envolvam apenas o diagnóstico e tratamento de todos os casos ativos não serão suficientes para acabar com a TB no mundo até 2035.

Em conformidade com as ideias presentes na série publicada na revista Lancet em 2015 (5–8), as atuais estratégias (3,4) da OMS são baseadas em três pilares. O primeiro pilar considera o diagnóstico precoce, o tratamento universal e o rastreamento preventivo de contatos e

populações de risco como um componente crítico para que os países atinjam as metas estipuladas. Já o segundo pilar é focado no fortalecimento de políticas públicas voltadas ao reforço da cobertura universal de saúde, proteção social e vigilância epidemiológica dos casos. Além disso, este segundo pilar preconiza também a abordagem dos determinantes sociais e o manejo da TB nos grupos mais vulneráveis, como os muito pobres, as pessoas em situação de rua, as PVHA e as pessoas em situação prisional. Por fim, o último pilar da estratégia tem como foco a intensificação de pesquisas e inovações, a fim de se obter e implementar novas ferramentas para o combate à Tuberculose.

1.1 Perfil Epidemiológico da Tuberculose no Brasil e no Município do Rio de Janeiro

Existiam, até o ano de 2015, 22 países considerados prioritários pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que concentravam 80% dos casos de tuberculose. No entanto, após a reunião do grupo estratégico de tuberculose da OMS (STAG-TB) (9) em 2015, foram criadas três novas listas, com atualizações previstas a cada 5 anos, contendo os trinta países prioritários que concentram de 86 a 90% dos casos de TB do mundo. A primeira lista os países com maior número absoluto de casos de TB no mundo; a segunda, os países com maior número absoluto de casos de co-infecção TB-HIV; e a terceira considera os países com maior número de casos de tuberculose multi-resistente (MDR-TB). (2) Cada lista é composta por vinte países com maior número absoluto de casos e por mais dez países com as maiores taxas de incidência. (2,9) Vale ressaltar que o Brasil, em 2018, era um dos países presentes na primeira (na 15ª posição, entre os vinte países com maior número absoluto) e na segunda (na 13ª posição, entre os vinte países com maior número absoluto) listas que consideram, respectivamente, casos de TB e casos de co-infecção TB-HIV. (2,10)

O relatório global de TB, publicado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2018 (10), estimou que em 2017 foram identificados 10 milhões (IC: 9-11,1 milhões) de casos novos de TB (90% em adultos, 64% em homens e 9% em PVHA) em todo mundo, com uma taxa de incidência global de 133 (IC: 120-148) casos a cada 100.000 habitantes, e em queda média de 1,8% ao ano. Estimou-se que aproximadamente 1,3 milhões (IC: 1,2-1,4 milhões), ou 17 a cada 100.000 pessoas HIV-Negativo e 300.000 (IC: 266.000-335.000), ou 4 a cada 100.000 PVHA morreram por TB em 2017, com uma taxa de mortalidade global por TB em queda média de 3,2% ao ano. (10)

Dados publicados pelo Ministério da Saúde (MS) (11,12), mostraram que as taxas de incidência de TB no Brasil, em 2016 e 2017, foram, respectivamente, 32,4 e 33,5 casos a cada 100.000 habitantes e que as taxas de mortalidade foram de 2,2 e 2,1 óbitos por TB por 100.000 habitantes. No Estado Rio de Janeiro (RJ), as incidências de TB, em 2016 e 2017, respectivamente, foram 61,2 e 63,5 por cem mil. Os boletins (11,12) mostraram também que a capital do RJ em 2016 apresentou a maior taxa de incidência de tuberculose de todo Brasil com 84,2 casos por 100.000 habitantes, exceto pelas capitais do Estado do Amazonas (93,2 por 100,000) e de Pernambuco (90,4 por 100,000). Já em 2017 a taxa da capital do RJ foi de 88,5 casos por 100.000 habitantes, sendo menor apenas que a da capital do Amazonas (104,7 casos por 100.000). Além disso, em 2016, a taxa de mortalidade por TB na capital do RJ foi de 6,2 mortes a cada 100.000, sendo mais de duas vezes maior que a taxa nacional de 2,2 por 100,000, e também umas das maiores do Brasil, perdendo apenas cidade para Recife, capital de Pernambuco, com uma taxa de 7,7 óbitos por cem mil habitantes. (11,12)

De forma similar, dados publicados pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) (13), mostraram 7.904 casos notificados de TB no município do Rio de Janeiro em 2017, dentre os quais 6.251 casos novos, 732 de retratamento por recidiva e 436 de retratamento por abandono.

Atualmente, o município do RJ é dividido administrativamente em dez áreas programáticas (AP), e dentre elas destaca-se a AP 3.1 por apresentar o maior número absoluto de notificações por TB em 2016, que contempla os seguintes bairros cariocas: Bonsucesso, Brás de Pina, Complexo do Alemão, Cordovil, Ilha do Governador, Jardim América, Mangueiras, Maré, Olaria, Parada de Lucas, Penha Circular, Penha, Ramos e Vigário Geral. Em 2016, foram notificados 1.371 casos de TB sendo 1.024 casos novos, 96 retratamentos por recidiva e 154 retratamentos por abandono (13), representando uma taxa de incidência de, aproximadamente, 115,5 casos por 100.000 habitantes, ou seja, 1,4 vezes a taxa do Estado do RJ e 3,5 vezes a do Brasil no mesmo ano. (11)

1.2 Diagnóstico da Tuberculose no Brasil e no Município do Rio de Janeiro

A tuberculose é uma doença causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis* que afeta principalmente os pulmões, podendo também afetar outros órgãos ou sistemas do corpo. Segundo o Ministério da Saúde (1), o diagnóstico da tuberculose pode ser feito por meio da avaliação clínico-epidemiológica, por exames radiográficos, bacteriológicos e/ou por uma combinação desses componentes.

A forma pulmonar da tuberculose é a responsável pela disseminação da doença e manutenção da cadeia de transmissão, principalmente a forma pulmonar bacilífera que é caracterizada por maior presença de bacilos no exame bacteriológico de escarro. (1) Um indivíduo com TB pulmonar bacilífera é capaz de contaminar até 10-15 pessoas, por contato próximo, num período de um ano (2) e quanto maior o número de bacilos no escarro, maior a capacidade de contaminação.

Dessa forma, considerando a cadeia de transmissão da tuberculose, dá-se especial atenção a identificação do indivíduo com tosse por três ou mais semanas, o Sintomático Respiratório (SR), já que este pode ser um portador de TB pulmonar bacilífera e, desta forma, ser um potencial transmissor da doença. Determinados indivíduos, considerados de grupos especiais ou de risco, como pessoas vivendo com vírus HIV e AIDS (PVHA), pessoas em situação prisional ou de rua, profissionais de saúde, são definidos como SR quando tem tosse por duas ou mais semanas. (1)

A forma pulmonar da tuberculose, de maior importância epidemiológica pelo potencial de disseminação, é caracterizada classicamente por tosse persistente produtiva ou não, com muco e às vezes sangue (hemoptise), febre vespertina, sudorese noturna e emagrecimento (perda ponderal). (1) Variações na apresentação clínica da tuberculose dependem do órgão acometido. A forma pleural da tuberculose é a principal forma de TB extrapulmonar em indivíduos HIV soronegativos e apresenta-se tipicamente com dor torácica do tipo pleurítica, e com a tríade astenia, anorexia e emagrecimento, além de febre e tosse seca. (1) As outras formas clínicas extrapulmonares da tuberculose, como a TB ganglionar, a meningite tuberculosa, entre outros, não serão abordadas nessa dissertação pela menor importância na transmissão da doença. (1)

As alterações radiográficas tipicamente associadas a TB pulmonar são: pequenas opacidades de limites imprecisos, pequenos nódulos e/ou estrias, imagens segmentares ou lobares, com localização típica nos segmentos posteriores dos lobos superiores e nos segmentos superiores dos lobos inferiores; Cavitação única ou múltipla, geralmente sem nível hidroaéreo, com diâmetro médio de 2 cm e não mais que 5 cm; Aspecto miliar, que corresponde ao quadro de disseminação hematogênica da doença, caracterizado por pequenas opacidades nodulares distribuídas de forma simétrica pelo pulmão. (1)

Como já mencionado anteriormente, uma outra forma de diagnosticar a TB é por meio dos métodos bacteriológicos, nos quais faz-se a pesquisa do agente etiológico específico em amostras de fluidos corporais. No caso da TB pulmonar, analisa-se o escarro do indivíduo, que pode ser obtido de forma espontânea ou de forma induzida.

Até o final de 2014, o Brasil utilizava-se de dois métodos bacteriológicos para o diagnóstico da TB pulmonar: a baciloscopia e a cultura. A baciloscopia consiste na pesquisa do bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), pelo método Ziehl-Nielsen, na amostra de escarro e apresenta sensibilidade de 60-80% quando realizada com duas amostras adequadas. Já a cultura, que usualmente utiliza os meios sólidos Lowestein-Jensen ou Ogawa-Kudoh, é bastante utilizada pois é capaz de aumentar em 30% o diagnóstico bacteriológico nos casos de TB pulmonar com baciloscopia negativa. (1)

Em dezembro de 2014, o Ministério da Saúde publicou uma nota informativa (14) com recomendações para uso de um teste rápido molecular (TRM) como primeira escolha para o diagnóstico bacteriológico da TB pulmonar. O TRM utiliza a técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real para amplificação de ácidos nucléicos e detecção do DNA do *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). (14) Além disso, este teste indica também a sensibilidade ou resistência a rifampicina que é uma das medicações utilizadas no tratamento da TB. (15) Sendo assim, os possíveis resultados do teste são: não detectável, detectável sensível a rifampicina e detectável resistente a rifampicina.

O TRM utilizado atualmente no Brasil é o *Xpert*[®] *MTB/RIF* (15), realizado no sistema GeneXpert[®], que apresenta sensibilidade de 89% e 93-97% e especificidade de 98% e 98-99% para detecção do MTB e para indicação de resistência a rifampicina, respectivamente, quando utilizado como 1º teste bacteriológico substituindo a baciloscopia. Quando utilizado como 2º teste bacteriológico em indivíduos BAAR positivo e cultura positiva, o teste apresenta

sensibilidade de 98% para detecção do MTB. Entretanto, quando utilizado como 2º teste em indivíduos BAAR negativo e cultura positiva, o *Xpert*[®] *MTB/RIF* apresenta sensibilidade e especificidade para detecção do MTB de 67% e 99%, respectivamente. (15)

Apesar de ser um teste diagnóstico com alta acurácia, o TRM é um teste de maior custo, em comparação com a baciloscopia, que exige profissionais capacitados, equipamentos e manutenção específica, além de, até o momento, não ter encontrado nenhuma avaliação de custo-efetividade deste teste no contexto no Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro, apenas modelos econômicos (16,17), estudos de impacto orçamentário (18) e análises de desfechos (19) como mortalidade.

O *Xpert*[®] *MTB/RIF* é realizado em equipamentos modulares, onde até quatro testes podem ser realizados simultaneamente, sendo um cartucho descartável para cada teste. Um estudo publicado em 2015, por Pinto et al (17), referiu um custo de U\$ 19,40 (R\$ 39,77, utilizando a taxa de conversão de 2012 de U\$ 1,00 = R\$ 2,05) por cartucho, com um custo médio de R\$ 35,57 por teste, enquanto a baciloscopia apresentava um custo médio de R\$ 14,16 por teste, ou R\$ 28,32 por diagnóstico (considerando-se a utilização de duas baciloscopias). Vale lembrar que os valores descritos acima consideram uma taxa de câmbio muito inferior a taxa de conversão do dólar em 2018. Em 2015, o valor do cartucho apresentava um valor fixo de U\$ 9,98 e o custo individual esperado para o diagnóstico da TB com o *Xpert*[®] *MTB/RIF* é de R\$ 167, 41 por caso notificado, enquanto o custo para o diagnóstico com a baciloscopia (considerando 2 amostras) é de aproximadamente R\$ 100,25. (17)

Vassal et al (19), publicaram em 2017, um estudo que avaliou a custo-efetividade do *Xpert*[®] *MTB/RIF*, em comparação com a baciloscopia, para o diagnóstico da TB Pulmonar na atenção primária na África do Sul, a partir de um estudo randomizado realizado entre os anos de 2012 e 2013. Os resultados encontrados pelos autores, após ajustes para desbalanços, sugerem que o uso do *Xpert*[®] *MTB/RIF* não diminuiu ou aumentou o custo para investigação, diagnóstico e tratamento da TB, podendo ser descrito como neutro.

Em 2015, considerando as recomendações do Ministério da Saúde (14), a Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (SMS-RJ) adotou o TRM *Xpert*[®] *MTB/RIF* como o exame bacteriológico de escolha para o diagnóstico da TB Pulmonar (20) no município do Rio de Janeiro, conforme algoritmos descritos a seguir.

1.2.1 - Algoritmos para diagnóstico de tuberculose com TRM-TB, propostos pelo Ministério da Saúde e adaptados pela SMS-RJ.

No ano de 2015, e ainda em vigor em 2019, a SMS-RJ passou a recomendar a utilização de três algoritmos diagnósticos para TB pulmonar, a depender do tipo de indivíduo a ser submetido a investigação, que incluem o TRM, a baciloscopia e a cultura (20).

O algoritmo representado na Figura 1 foi recomendado para investigação de TB pulmonar em indivíduos SR que nunca antes foram submetidos a tratamento para TB e que não pertençam a grupos considerados de risco.

Figura 1 – Investigação de tuberculose pulmonar, em casos novos (nunca antes tratados), com TRM-TB.

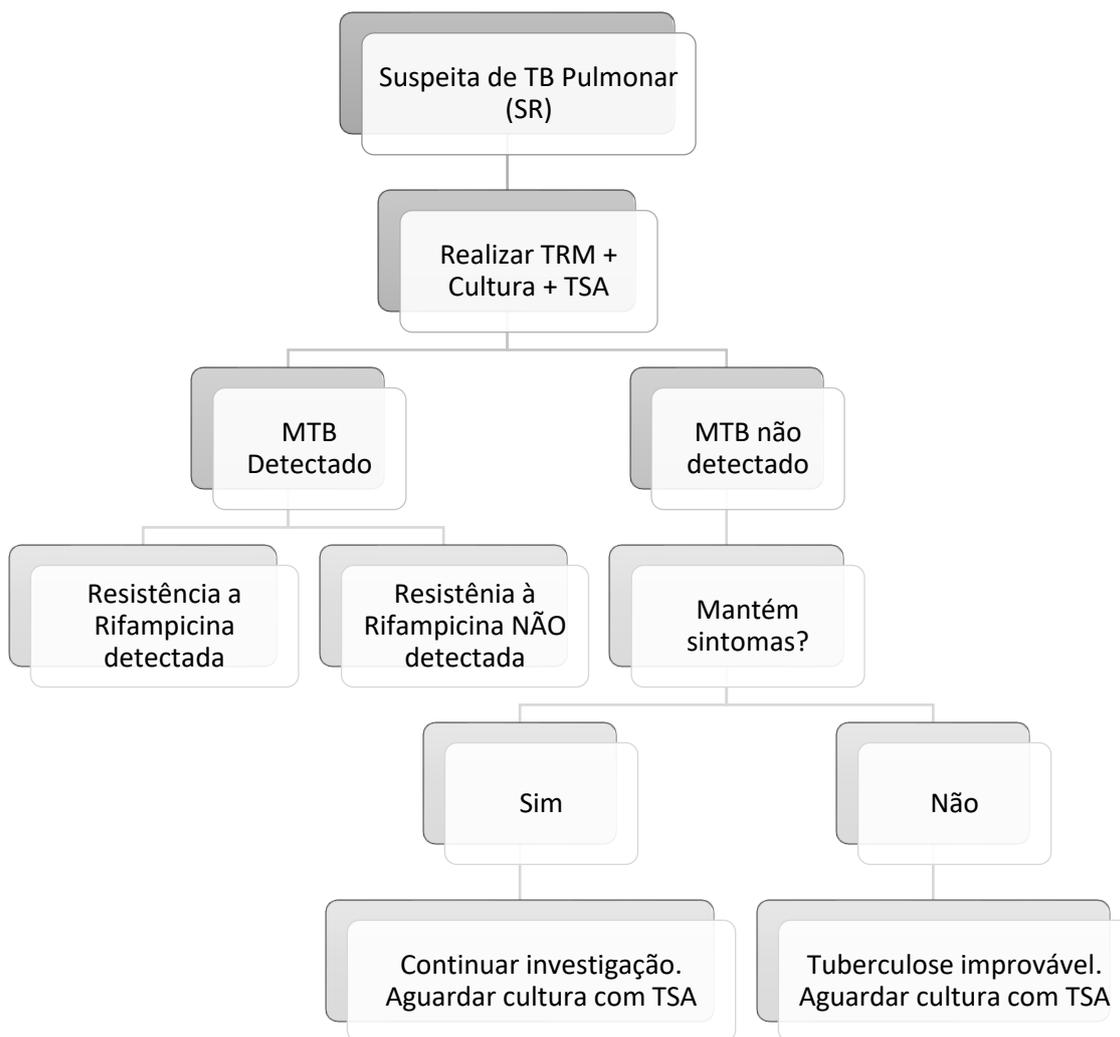


TB – Tuberculose; SR – Sintomático respiratório; TRM – Teste rápido molecular; MTB – *Mycobacterium tuberculosis*; TSA – Teste de sensibilidade a antimicrobianos.

Fonte: Adaptado de Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro - Nota Técnica N° 2 de 2015.

O algoritmo representado na Figura 2 foi recomendado para investigação em indivíduos SR nunca tratados para TB e que pertencem a grupos de risco (Ex: profissional de saúde, PVHA, população privada de liberdade ou em situação de rua, povos indígenas, contatos de tuberculose drogarresistente). (20)

Figura 2 – Investigação de tuberculose pulmonar, em casos novos (nunca antes tratados), em populações especiais ¹, com TRM-TB.



TB – Tuberculose; SR – Sintomático respiratório; TRM – Teste rápido molecular; MTB – *Mycobacterium tuberculosis*; TSA – Teste de sensibilidade a antimicrobianos. ¹ - Profissional de saúde, pessoas vivendo com HIV/AIDS, população privada de liberdade ou em situação de rua, povos indígenas e contatos de tuberculose drogarresistente.

Fonte: Adaptado de Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro - Nota Técnica Nº 2 de 2015.

Um terceiro algoritmo é recomendado para investigação de TB pulmonar nos casos de retratamento, para os indivíduos que já realizaram tratamento para TB em algum momento da vida. Nesses indivíduos, a baciloscopia faz parte do fluxo diagnóstico. Isso ocorre porque o TRM, por ser uma técnica de replicação, é capaz de detectar fragmentos muito pequenos do MTB e resultados positivos podem representar, na realidade, falsos positivos. Inclusive, por este mesmo motivo, o TRM não é o exame bacteriológico recomendado no controle do tratamento da TB, quando deve ser utilizada a baciloscopia (14,20).

1.3 Regras de Predição Clínica para Diagnóstico de Tuberculose Pulmonar

Além dos métodos bacteriológicos, e em virtude da relevância da tuberculose em países e regiões com baixo nível de desenvolvimento socioeconômico, o diagnóstico clínico com base na história clínica e epidemiológica, exame físico e radiografia de tórax podem ser particularmente úteis em áreas remotas, de difícil acesso ou com escassez de recursos, devido a importância da detecção precoce de casos para o controle da transmissão. (1) Assim, regras de decisão ou de predição clínica (RPC) validadas poderiam ser úteis para o rastreamento oportuno de casos.

Segundo Laupacis et al (21), as RPC são ferramentas desenvolvidas para auxiliar na tomada de decisões clínicas. Nelas são incluídas 3 ou mais variáveis obtidas da história clínica, do exame físico e/ou de testes diagnósticos simples, que fornecem uma probabilidade de doença/desfecho, ou que sugerem um diagnóstico ou um curso terapêutico a ser tomado. Entretanto, há muita crítica aos modelos de predição clínica relacionada a limitada generalização externa. (22)

O processo de desenvolvimento de uma regra de predição clínica, também conhecido como derivação, é realizado através da seleção de preditores (ou variáveis) seguido da combinação estatística dos mesmos em um modelo múltiplo, maioria das vezes utilizando modelos de regressão. (22) Estes estudos costumam produzir resultados mais otimistas, pois a regra é dependente do perfil clínico da amostra. Maior robustez é conferida aos estudos que derivam as regras em uma parcela da amostra e validam estes resultados em uma parcela distinta da amostra de derivação, por meio de validação cruzada ou *bootstrap*. Após o desenvolvimento do modelo ou regra, é recomendado que seja feita uma análise da performance desse modelo

em amostras diferentes daquelas utilizadas na derivação. Esta etapa é conhecida como validação externa. (22)

No Brasil, por exemplo, o Ministério da Saúde preconiza a utilização desse tipo de ferramenta especificamente para o diagnóstico de TB pulmonar em crianças < 10 anos. (1,23) A RPC utilizada foi desenvolvida considerando-se as especificidades da TB pulmonar em crianças que, no geral, apresenta-se como abacilífera, o que impossibilita o diagnóstico bacteriológico. (23) Esta RPC possui como preditores informações clínico-radiológicas, como presença e tempo de aparecimento de sintomas sugestivos, padrão radiográfico sugestivo de TB, informações relacionadas ao contato com adultos bacilíferos, resultado de prova tuberculínica (PPD) e o estado nutricional da criança. Esta RPC já foi validada para a população brasileira (24,25) e utiliza um sistema de pontuação que varia de 0 a 60 pontos, apresentando sensibilidade de 88,9% e especificidade de 86,5% para o diagnóstico de TB pulmonar. (1)

Um estudo de revisão sistemática (26) sintetizou a acurácia diagnóstica de RPCs desenvolvidas para o diagnóstico de TB pulmonar em adultos hospitalizados em hospitais gerais. Nesta revisão foram encontradas oito (27–32) RPC derivadas para TB pulmonar, das quais cinco delas foram validadas, sendo que apenas três (27–29) foram validadas por outros autores e todas as três foram derivadas em países de baixa incidência de tuberculose. A qualidade dos estudos descritos na revisão não foi avaliada por QUADAS 2 e os parâmetros de acurácia não apresentavam IC de 95%.

Todas as oito regras identificadas na revisão (26) foram desenvolvidas em hospitais gerais, não específicos para tratamento de tuberculose, investigando pacientes internados por outras doenças que não a TB pulmonar. Essas RPC foram geradas para orientar o isolamento em leitos hospitalares, identificar precocemente os pacientes com suspeita de tuberculose pulmonar para investigação clínica e adoção oportuna das medidas de biossegurança.

A mais antiga RPC foi sugerida por Mylotte et al (27), em estudo seccional com 296 pacientes e somente 31 casos confirmados por cultura de TB e incluía as seguintes variáveis: situação de moradia, perda ponderal, resultado da baciloscopia e radiografia tórax, porém não analisou parâmetros de acurácia.

Em 2008, Solari et al (30) derivaram uma regra em uma amostra de 345 pacientes de hospital geral (emergência) no Peru, área endêmica para TB, dos quais 109 com TB pulmonar

confirmada por cultura. Esta regra incluiu seis variáveis: história prévia de TB, perda ponderal, idade em anos e três relacionadas ao resultado da radiografia de tórax. Esta RPC apresentou uma área sob a curva ROC (AUC) de 0,809, com sensibilidade (S) e especificidade (E) de 93% e 42%, respectivamente, considerando-se um ponto de corte de maior ou igual a 3 pontos. Ao se considerar o ponto de corte como maior ou igual a 2 apresentou S = 95,4% e E = 36%.

Posteriormente, Solari et al (33), em 2011, utilizaram o mesmo banco de dados da publicação de 2008 (30) para validar treze RPC, e argumentaram que as mais interessantes para aplicação no cenário peruano seriam as desenvolvidas nos EUA por Mylotte et al (27) e na França por Tattevin et al. (28) Segundo os autores (33), a maioria das regras validadas apresentaram alta sensibilidade e baixa ou muito baixa especificidade. A sugerida por Mylotte et al apresentou, no estudo sensibilidade de 89% e especificidade de 68,6%, e a desenvolvida por Tattevin et al sensibilidade (S) de 91,7% e especificidade (E) de 23,3%. (33)

O estudo original de derivação realizado por Tattevin et al (28), de caráter seccional com 211 indivíduos (S = 100% e E = 48%,) identificou seis preditores (resultado da radiografia de tórax, sintomas clínicos, situação sorológica em relação ao HIV, histórico vacinal em relação a BCG, se imigrante ou não, e situação de moradia).

Wisnivesky et al, em 2000 (29) e 2005 (34), publicaram estudos de derivação e validação, respectivamente, de uma quarta RPC para TB pulmonar. O estudo de derivação (29) foi de caso-controle, com 112 pacientes (56 com TB confirmada) de um hospital geral universitário dos EUA. Esta regra apresentou, sensibilidade de 98% e especificidade de 46% e incluiu seis variáveis: resultados da radiografia de tórax e da PPD, sintomas sugestivos ou fatores de risco, alterações no exame físico, dispneia e febre. Posteriormente, o estudo de validação (34) desta regra foi em uma coorte prospectiva com 516 pacientes selecionados em um hospital universitário e uma unidade de atenção primária em saúde (APS), somente 19 pacientes com TB confirmada, com sensibilidade de 95% e especificidade de 35%.

Rakoczy et al (31), também nos EUA, derivaram um RPC em 98 pacientes (49 casos TB) de um hospital geral, com sensibilidade de 98% e especificidade de 37%, composta de: resultado da radiografia, sintomas crônicos, história de imunossupressão, dispneia e situação de imigração. A validação pelos mesmos autores em 280 outros pacientes (33 casos confirmados) da mesma população, encontrou acurácia semelhante (S = 97% e E = 42%).

No Brasil, Gonçalves et al (35) (2015) realizaram um estudo caso-controle para derivação de uma RPC para TB em adultos hospitalizados por outras causas em um hospital universitário. Investigaram 284 pacientes, dos quais 52 com TB confirmada por cultura, e identificaram quatro preditores: RX tórax típico ou compatível, perda ponderal > 10% peso, história de uso de álcool e febre. Esta regra apresentou sensibilidade de 72,1% e especificidade de 64,5%, e AUC = 0,700, entretanto, ainda não foi validada em outras amostras ou populações.

Uma revisão sistemática (36) publicada em 2017, sobre modelos de predição para tuberculose pulmonar prevalente em adultos tratados na atenção primária, identificou seis estudos (37–42): três (39–41) em pacientes BAAR negativo e três (37–39) em uma amostra restrita a pacientes HIV. Esta revisão incluiu estudos nos quais os pacientes foram investigados primariamente pelas queixas respiratórias, que não estavam hospitalizados por outras causas e que foram investigados nas emergências de hospitais de referência e clínicas especializadas para o tratamento de Tuberculose Pulmonar, ao contrário da revisão sistemática de Gonçalves et al (26), 2015.

No Brasil, De Castro et al (42) publicaram, em 2011, um estudo seccional com uma amostra de 1.148 pacientes (243 com TB confirmada) do setor de pneumologia de uma unidade básica de saúde (UBS) de nível secundário do município do RJ, para derivação de uma RPC para triagem diagnóstica de casos de TB pulmonar. Esta RPC apresentou uma AUC de 0,734, com sensibilidade de 83,13% e especificidade de 51,8%, e utilizou nove variáveis clínicas e epidemiológicas: tosse, expectoração, hemoptise, dor torácica, dispneia, emagrecimento, sudorese noturna, febre e idade.

Rangaka et al (37) publicaram um estudo seccional com 1.429 pacientes dos quais 126 casos confirmado de TB por cultura, que avaliou a acurácia diagnóstica de sintomas de tuberculose (tosse, febre, sudorese noturna e perda ponderal) para rastreo em pessoas vivendo com HIV e AIDS na África do Sul. A sensibilidade foi 47,6% nos pacientes pré-terapia antirretroviral (TARV) e 23,8% nos em uso de TARV, enquanto a especificidade foi de 79,8% e 94,4%, respectivamente. Na época da realização deste estudo, o critério para início da terapia antirretroviral era contagem de CD4 < 200 céls/ml ou estágio clínico 4 (estratificação clínica utilizada pela OMS, onde o estágio 4 refere-se à indivíduos com sinais e sintomas da síndrome de imunossupressão adquirida ou SIDA). O estudo de Rangaka et al (37) sugeriu que a sensibilidade do rastreo de sintomas em indivíduos em uso de TARV é menor, e uma possível explicação seria o fato de indivíduos com SIDA apresentarem menos sintomas respiratórios e

serem mais suscetíveis a formas atípicas de TB pulmonar e TB extrapulmonar, em comparação com indivíduos imunocompetentes. (1)

Nguyen et al (31), em um estudo seccional publicado em 2011, sugeriram que a combinação de alterações radiológicas, com contagem de CD4 sérico e BAAR (de amostra de escarro) em 397 indivíduos HIV+ (28 casos de TB confirmados por cultura) possibilitariam maior sensibilidade diagnóstica. Outro estudo de 2012 (38) avaliou o desempenho de algoritmos clínicos para o diagnóstico de TB em paciente com baciloscopia negativa e cultura positiva. Foram avaliados um total de 390 pacientes, sendo 22 com cultura positiva. Dados de sensibilidade e especificidade de ambos os estudos variaram conforme os autores acrescentaram ou retiraram variáveis preditores. De modo geral, ocorreu aumento da sensibilidade e redução da especificidade com a adição de mais variáveis. Em ambos estudos não foram descritas as RPC específicas.

Alavi-Naini et al (39), 2012 avaliaram em estudo seccional, no Irã, 350 pacientes com baciloscopia de escarro negativa, sendo 52 destes com cultura positiva. A RPC incluiu como preditores: RX típico (OR = 24,4), história familiar de TB (OR= 3,7), leucometria < 11.0000 (OR = 38,2) e sudorese noturna (OR 7,2). A área sob a curva ROC foi 0,90 e para o ponto de corte de 45 neste escore clínico, a sensibilidade foi 94% e a especificidade de 74%.

O estudo seccional de Soto et al (41) desenvolvido em 2011 em um hospital universitário de Lima, Peru, validou a regra desenvolvida por Soto et al (40) em 2008. O estudo de 2011 selecionou 684 pacientes suspeitos de TB que procuraram a clínica médica ou pneumologia com queixas respiratórias (tosse, febre e perda de peso), dos quais 184 com duas baciloscopias negativas e cultura positiva (avaliada por dois métodos) para TB. Foi validada (41) uma RPC composta por: idade > 45 anos; hemoptise, perda de peso, expectoração e duas imagens radiológicas RX de Tórax (apical e miliar). No estudo de derivação (40), o escore clínico variou de - 2 a 10 pontos e apresentou AUC de 0,83 (IC: 0,74-0,90). Demonstrou, com ponto de corte maior que zero (> 0), S de 93% e E de 48%, e com ponto de corte maior que dois (> 2), 70% e 82%, respectivamente. No estudo de validação, foi encontrada uma AUC de 0,76 (0,72 a 0,80) e os indivíduos foram classificados conforme risco de doença: risco baixo (escore negativo), risco intermediário (0 a 4 pontos) e risco alto (> 4 pontos). (41)

As tabelas 1 e 2 apresentam os tipos (derivação ou validação) e desenhos dos estudos das RPC encontradas na literatura até o momento, descrevendo os tipos de amostras, tamanhos

amostrais, número de variáveis preditoras, método utilizado para derivação e parâmetros de acurácia.

Na Tabela 3 foram descritos os sintomas, sinais clínicos, laboratoriais e de imagem que compõem das RPC descritas anteriormente e de interesse para triagem clínica de sintomáticos respiratórios que procuram atendimento de primeira vez em ambulatório ou emergências por queixas respiratórias. Foram priorizadas para análise adicional as RPC validadas em amostras ou populações distintas do estudo de derivação original, os estudos brasileiros ou em países de alta incidência de TB e as regras derivadas em pacientes cuja queixa principal era sintomatologia respiratória, perfil dos pacientes atendidos na atenção primária em saúde.

Tabela 1- Estudos de Derivação de Regras de Predição Clínica para o Diagnóstico de Tuberculose Pulmonar

<i>1º Autor, Ano (País)</i>	<i>Tipo de Amostra</i>	<i>Perfil pacientes</i>	<i>Nº (TBP)</i>	<i>Variáveis</i>	<i>Método</i>	<i>Sensibilidade (%)</i>	<i>Especificidade (%)</i>
<i>Estudos Seccionais</i>							
Bock, 1996 (EUA) (43)	Hospitalar	Isolamento	376 (53)	5	Regressão logística	81	–
El-Solh, 1997 (EUA) (44)	Hospitalar*	Isolamento	553 (47)	4	Árvore de decisão	100	48,1
Tessema, 2001 (Noruega) (45)	Ambulatório*	BAAR +	939 (139)	9	Regressão logística	92,8	94,6
Wang, 2008 (Taiwan) (46)	Hospitalar	Cultura +	157 (52)	6	Regressão logística	95,2	50,0
Alavi-Naini, 2012 (Irã) (39)	Hospitalar*	SR TPBN	350 (52)	5	Regressão logística	94,0	74,0
De Castro, 2011 (Brasil) (42)	Ambulatório	SR	1.148 (243)	9	Regressão logística	83,1	51,8
Solari, 2008 (Peru) (30)	Emergência	SR	345 (109)	6	Regressão logística	93,0	42,0
Rangaka, 2012 (África do Sul) (37)	Ambulatório	HIV+	1.429 (126)	4	Regressão logística	39,7	88,0
<i>Estudos de Coorte</i>							
Sotto, 2008 (Peru) (40)	Ambulatório	SR TPBN	262 (27)	5	Regressão logística	93,0	48,0
Moran, 2009 (47)	Emergência	Suspeito	5079 (224)	7	Árvore de decisão	96,4	48,5
<i>Estudos Caso-Controle</i>							
Aguilar, 2009 (EUA) (32)	Hospitalar		660 (132)	14	Regressão logística	99,2	33,7
Gonçalves, 2015 (Brasil) (35)	Hospitalar	Suspeito	284 (52)	4	Regressão logística	72,1	64,5
Wisnivesky, 2000 (EUA) (29)	Hospitalar	Isolamento	112 (56)	6	Regressão logística	98	46

* – Referência para TB; TBP – Tuberculose pulmonar positiva confirmada por cultura; SR – Sintomático Respiratório; TPBN – Tuberculose pulmonar baciloscopia negativa
S – Sensibilidade; E – Especificidade; TBP - Tuberculose pulmonar positiva confirmada por cultura; SR – Sintomático Respiratório.

Tabela 2: Estudos de Validação de Regras de Predição Clínica para o diagnóstico de Tuberculose Pulmonar

<i>Iº Autor, Ano (País)</i>	<i>Tipo de Amostra</i>	<i>Perfil pacientes</i>	<i>Nº (TBP)</i>	<i>Variáveis</i>	<i>Regras Validadas</i>	<i>Sensibilidade (%)</i>	<i>Especificidade (%)</i>
<i>Estudos de Coorte</i>							
Wisnivesky, 2005 (EUA) (34)	Hospitalar e Ambulatorial	Isolamento	516 (19 TBP)	6	Wisnivesky, 2000 (29)	95	35
<i>Estudos Seccionais</i>							
Solari, 2011 (Peru) (33)	Emergência		345 (109 TBP)	4	Mylotte, 1997 (27)	89	68,9
				6	Wisnivesky. 2000 (29)	92,7	19,5
Soto, 2011 (Peru) (41)	Emergência	SR TPBN	663 (184 TBP)	5	Sotto, 2008 (40)	-	-

TBP – Tuberculose pulmonar positiva confirmada por cultura; SR – Sintomático Respiratório; TPBN – Tuberculose pulmonar baciloscopia negativa
S – Sensibilidade; E – Especificidade; TBP - Tuberculose pulmonar positiva confirmada por cultura; SR – Sintomático Respiratório.

Tabela 3: Regras de Predição Clínica e suas Variáveis Predictoras

<i>1º Autor, Ano (País)</i>	<i>Variáveis (Pontos)</i>	<i>Medidas</i>
Solari, 2008 (Peru) (30)	1: Radiografia de tórax: Padrão miliar (10) 2: Radiografia de tórax: Infiltrado no lobo superior (9) 3: Radiografia de tórax: Cavitações (5) 4: Perda ponderal (5) 5: História prévia de tuberculose pulmonar (-3) 6: Idade, em anos: - < 35 (0) - 35-60 (-1) - ≥ 61 (-2)	AUC: 0,809 (0,762-0,856) ≥ 3 pontos S: 93% E: 42% VPP: 43% VPN: 93% ≥ 2 pontos S: 95,4% E: 36% VPP: 41% VPN: 94,4%
Soto, 2008 (Peru) (40)	1: Idade > 45 anos (-1) 2: Hemoptise (2) 3: Perda de peso (1) 4: Expectoração (-1) 5: Radiografia de tórax: - Alteração em ápice (3) - Padrão miliar (4)	AUC: 0,830 (0,740-0,900) > 0 pontos S: 93% E: 48% > 2 pontos S: 70% E: 82%

AUC – Área abaixo da curva ROC; S – Sensibilidade; E – Especificidade; VPP – Valor Preditivo Positivo; VPN – Valor Preditivo Negativo; RVP – Razão de Verossimilhança Positiva; RVN – Razão de Verossimilhança Negativa

Tabela 3: Regras de Predição Clínica e suas Variáveis Predictoras (Continuação)

<i>1º Autor, Ano (País)</i>	<i>Variáveis (Pesos)</i>	<i>Medidas</i>
De Castro, 2011 (Brasil) (42)	1: Tosse, ≤ 2 semanas (1), > 2 semanas (2) 2: Expectoração, ≤ 2 semanas (1), > 2 semanas (2) 3: Emagrecimento, até 70 kg com perda ≥ 3 kg (2), > 70 kg com perda ≥ 5 kg (2) 4: Dor torácica (2) 5: Hemoptise (6) 6: Sudorese noturna (2) 7: Febre (2) 8: Dispneia (1) 9: Idade até 59 anos (1)	AUC: 0,734 ≥ 8 pontos S: 83,13% E: 51,8% ≥ 9 pontos S: 76,5% E: 63,1%
Rangaka, 2012 (África do Sul) (37)	1: Tosse no momento, independente de tempo 2: Sudorese noturna 3: Febre 4: Perda ponderal	AUC: 0,64 (0,60-0,68) ≥ 1 sintomas S: 39,7% E: 88% VPP: 24,3% VPN: 93,8%
	1: Tosse ≥ 2 semanas 2: Sudorese noturna 3: Febre 4: Perda ponderal	AUC: 0,63 (0,59-0,67) ≥ 1 sintomas S: 35,7% E: 90,6% VPP: 26,8% VPN: 93,6%

AUC – Área abaixo da curva ROC; S – Sensibilidade; E – Especificidade; VPP – Valor Preditivo Positivo; VPN – Valor Preditivo Negativo; RVP – Razão de Verossimilhança Positiva; RVN – Razão de Verossimilhança Negativa

Tabela 3: Regras de Predição Clínica e suas Variáveis Predictoras (Continuação)

<i>Iº Autor, Ano (País)</i>	<i>Variáveis (Pesos)</i>	<i>Medidas</i>
Gonçalves, 2015 (Brasil) (35)	1: Radiografia de tórax: - Imagem típica ou compatível (1): infiltrado no lobo superior e/ou no segmento superior do lobo inferior, alargamento de linfonodo peri-hilar, padrão miliar e/ou derrame pleural. 2: Perda ponderal (1) 3: Uso de bebida alcoólica: uso diário ou ex-etilista (1) 4: Febre (2)	AUC: 0,70 (0,64-0,75) ≥ 3 pontos S: 72,1% E: 64,5% VPP: 30,1% VPN: 91,6% RVP: 2,0 RVN: 0,4

AUC – Área abaixo da curva ROC; S – Sensibilidade; E – Especificidade; VPP – Valor Preditivo Positivo; VPN – Valor Preditivo Negativo; RVP – Razão de Verossimilhança Positiva; RVN – Razão de Verossimilhança Negativa

1.4. Atenção Primária em Saúde no Município do RJ, Prontuário Eletrônico e Sistemas de Vigilância

Seguindo a Política Nacional de Atenção Básica do Ministério da Saúde, a Atenção Primária em Saúde (APS) é o primeiro nível de acesso dos indivíduos ao Sistema Único de Saúde no Rio de Janeiro, a “porta de entrada”. (48) Para fins de planejamento, os 160 bairros do município do RJ são divididos, desde 1993, em dez áreas programáticas (AP): 1.0, 2.1, 2.2, 3.1, 3.2, 3.3, 4.0, 5.1, 5.2 e 5.3.

Entre os anos de 2008 e 2016, a APS no RJ sofreu um processo de expansão e em dezembro/2017 possuía 1.251 Equipes de Saúde da Família (ESF) implantadas (49). Em 2018 a rede de atenção primária do município do RJ era composta por unidades dos tipos A e B (50), locais que diagnosticavam e tratavam a maioria dos casos de tuberculose não complicada. As unidades do tipo A são unidades de saúde onde todo o território de sua abrangência é atendido por ESF, enquanto as unidades do tipo B são unidades consideradas tradicionais, que podem possuir uma ou mais ESF que cobrem parcialmente o território.

Todas unidades de APS no município do Rio de Janeiro possuíam prontuários eletrônicos (PEP). Existiam, até meados de 2019, pelo menos 3 modelos de prontuários disponíveis no município do RJ e o modelo utilizado nas unidades de saúde variava por AP. Na unidade da AP 3.1 onde foi realizada a coleta de dados deste estudo, o PEP utilizado era o PRIME que ficou incorporado à rotina da unidade de dezembro de 2013 a fevereiro de 2019. No Anexo 1 é possível ver o layout desse prontuário.

É importante destacar que a tuberculose era uma doença de notificação compulsória no Brasil no período do estudo e que todos os casos confirmados da doença deveriam ser registrados no Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN) na Ficha de Notificação/Investigação de Tuberculose (Anexo 2). O Ministério da Saúde recomendava que os casos fossem confirmados por critério clínico-radiológico ou laboratorial. (51) Após a confirmação e início de tratamento, o caso de TB deveria ser acompanhado até o final do tratamento, em frequência mínima mensal, e recomendava-se a utilização do Livro de Registro de Pacientes e Acompanhamento de Tratamento de Casos de Tuberculose, conhecido também como “Livro Verde” (Anexo 3). (51) O boletim de acompanhamento deveria ser preenchido mensalmente e continha informações referentes aos resultados dos exames laboratoriais de controle, ao uso de tratamento antirretroviral, à realização de tratamento diretamente observado (DOTS), à avaliação dos contatos e ao encerramento do caso.

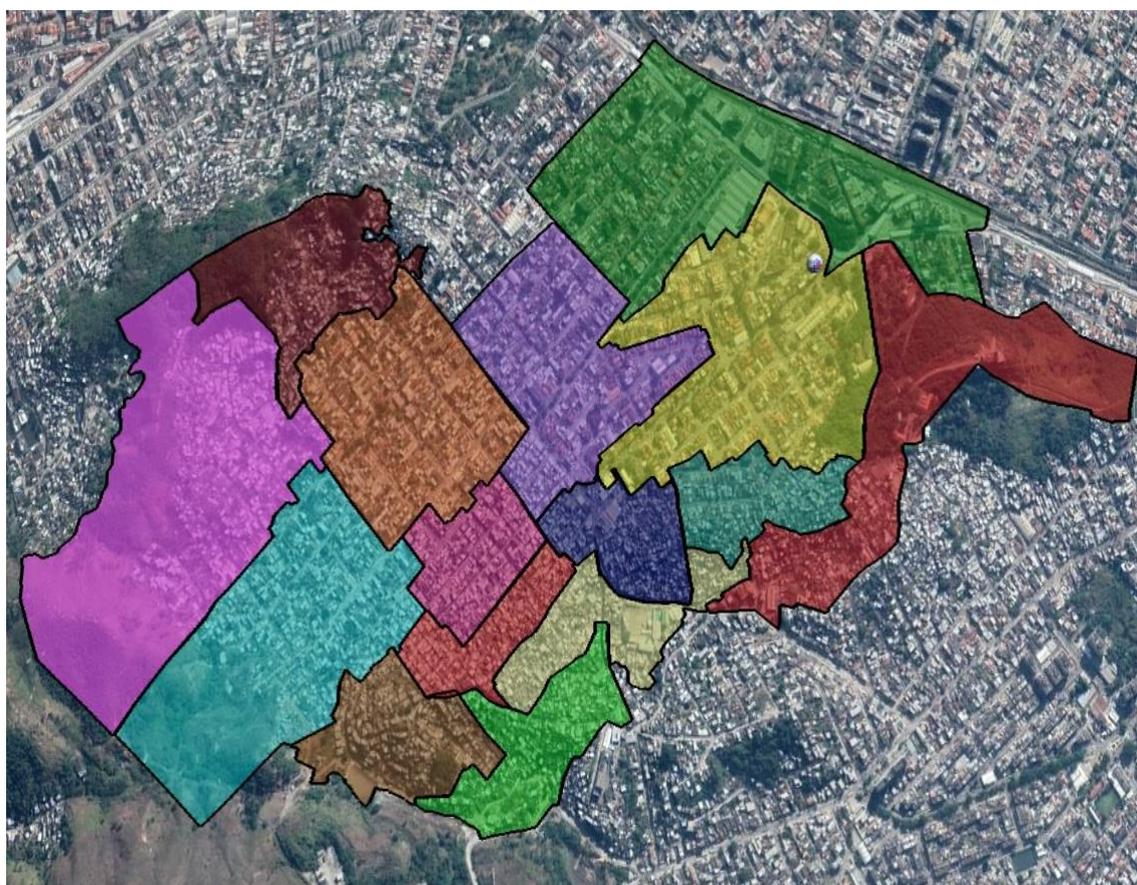
Além da vigilância epidemiológica através da notificação e acompanhamento, o Brasil utilizava também outro sistema interligado a este que era o sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL). (52) O GAL foi um sistema desenvolvido com o objetivo de informatizar o Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública das Redes Nacionais de Vigilância Epidemiológica e Vigilância em Saúde Ambiental. Os resultados de exames laboratoriais de casos suspeitos ou confirmados das Doenças de Notificação Compulsória (DNC) eram registrados no GAL para posterior inserção dos dados no SINAN (51). No caso da TB, era nesse sistema que podíamos encontrar o registro dos resultados da baciloscopia, TRM e/ou cultura realizadas pelos pacientes em investigação ou tratamento de tuberculose (Anexo 4).

A Clínica da Família Dr. Felipe Cardoso (Figura 3) situada na AP 3.1, zona norte da cidade, atendia majoritariamente população que reside em aglomerados subnormais. O território de abrangência da unidade de saúde possuía uma população estimada de 71.425 residentes nos bairros da Penha e de Olaria. Segundo o Censo Demográfico de 2010, a densidade demográfica da Penha, bairro onde residia a maioria dos indivíduos atendidos, era

de 16.003,52 habitantes/km², com uma razão de sexo 94,3 homens para cada 100 mulheres (IBGE, 2010). Esta clínica no período do estudo possuía de 12 a 15 equipes de Estratégia de Saúde da Família compostas por um médico, um enfermeiro, um técnico de enfermagem, de cinco a seis agentes comunitários de saúde, um agente de vigilância sanitária, um dentista e um assistente de saúde bucal. Algumas destas equipes possuíam profissionais do Programa de Residência Médica (RMFC-Rio) em Medicina de Família e Comunidade da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (SMS-RJ) e/ou de Enfermagem e Saúde da Família da SMS-RJ, em parceria com a Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) e a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

A figura 3 mostra o mapa do território de abrangência da clínica e as respectivas divisões de equipes referentes, e refere-se ao período de janeiro de 2016 a abril de 2019.

Figura 3 – Território de abrangência da Clínica da Família Dr. Felipe Cardoso



Em abril de 2018, esta clínica realizou 7.020 consultas, 3.642 realizadas por médicos e 3.378 de enfermagem, com 30 pacientes em tratamento para tuberculose. No ano de 2016, foram notificados 88 casos novos de tuberculose, com uma taxa de incidência de tuberculose de aproximadamente 123,2 casos por 100.000 habitantes, 3,8 vezes o valor da taxa encontrada para o Brasil, 2 vezes a do Estado do Rio de Janeiro e 1,5 vezes a da cidade do Rio de Janeiro para o mesmo ano.

Assim, esta clínica atende uma população com alta vulnerabilidade social que reside em área de alta endemicidade para tuberculose.

2. Justificativa

A TB é uma emergência global em saúde e a partir do ano 2015 o diagnóstico precoce e tratamento universal dos casos passou a ser considerado o 1º pilar da estratégia da OMS para erradicação da doença. (3) O Brasil foi listado em 15º na lista de países com alta endemicidade, sendo que o registro de casos da AP 3.1 supera a média nacional de casos e também a incidência da cidade do RJ. Sendo assim, para o controle da transmissão, a cidade e o país precisariam aprimorar as estratégias de diagnóstico clínico, com o intuito de orientar a suspeição clínica e agilizar o diagnóstico da doença.

Vale lembrar que os indivíduos com TB pulmonar são os maiores transmissores (1) da tuberculose e, por isso, o rastreamento dos SR e a busca ativa dos indivíduos (6) merece especial atenção caso o Brasil almeje contribuir com as Metas de Desenvolvimento do Milênio (2). Com este objetivo, foram implantadas pelo MS algumas estratégias diagnósticas bem consolidadas (1) no país e a nova estratégia que utiliza o TRM (14,15), que tem sido estimuladas no RJ pela SMS-RJ. (20) No entanto, a revisão da literatura sugere uma carência de estudos de derivação e validação de uma RPC para o rastreio e/ou diagnóstico de TB pulmonar. Até a data de finalização desta dissertação, à exceção da RPC utilizada para o diagnóstico em crianças < 10 anos (1,16–18), poucas publicações abordaram este tema, sendo que a maioria derivou regras de predição clínica em amostras de pacientes hospitalares. Poucos estudos validaram uma ou mais regras de predição clínica, em particular a da OMS, em amostras de pacientes atendidos de atenção primária. Mais que isso, não encontramos nenhuma RPC para diagnóstico de

tuberculose pulmonar em adultos para utilização na atenção primária em saúde (APS), principal porta de entrada para o diagnóstico e tratamento dos casos não complicados de TB no Brasil.

Estudos mostram que o Xpert[®] MTB/RIF (15) é altamente sensível e específico, entretanto ainda não foi considerado custo-efetivo (16) para a utilização no Brasil. A realização deste exame depende de insumos, como a compra de cartuchos e reagentes específicos, além de manutenção por equipe especializada. (17,18) Com o advento da crise econômica brasileira, com o dólar comercial variando entre R\$ 3,93-3,76 no mês dezembro de 2018, por exemplo, houve registros de suspensão temporária deste recurso nas unidades de saúde da cidade do RJ. Durante dois períodos distintos, entre os anos de 2015 e 2018, a realização do Xpert[®] MTB/RIF em um dos laboratórios disponíveis no município do RJ ficou inviabilizada porque todos os módulos encontravam-se com problemas técnicos que dependiam de manutenção especializada para o reparo.

A realização de um estudo de validação de RPC na APS é uma excelente oportunidade para avaliar regras de predição clínica de TB derivadas em outros estudos, em cenários onde o registro do atendimento é feito em prontuário eletrônico e o TRM é um exame diagnóstico incorporado à rotina de investigação

A tuberculose é um tema de especial importância na rotina do médico de família e comunidade (MFC) brasileiro, e por isso representa para mim, que sou MFC e trabalho numa unidade de APS do município do RJ, um essencial conhecimento. A motivação para estudar este tema partiu da necessidade que percebi no meu dia-a-dia de adquirir novas ferramentas para melhorar minha prática clínica, e se possível dos meus colegas, e assim aumentar nossas capacidades de diagnosticar e tratar essa doença de tão alta incidência. Sendo assim, este estudo pretende validar regras de predição clínica para o diagnóstico de TB pulmonar em adultos maiores de 15 anos que demandam atenção primária em saúde em regiões endêmicas, em comparação à cultura e ao TRM.

3. Objetivos

3.1. Objetivo Geral

Avaliar a acurácia diagnóstica de regras de predição clínica para tuberculose pulmonar em pacientes ≥ 15 anos para uso na atenção primária.

3.2. Objetivos Específicos

1. Descrever o perfil clínico dos pacientes investigados para tuberculose pulmonar em uma clínica da família no município do Rio de Janeiro.
2. Validar regras de predição clínica derivadas em amostras de pacientes ambulatoriais, de emergência ou de regiões com alta incidência de TB, preferencialmente no Brasil.

4. Métodos

Estudo diagnóstico do tipo caso-controle tendo como população de referência os sintomáticos respiratórios consecutivamente atendidos na rotina de uma clínica da família da área programática 3.1 da cidade do Rio de Janeiro, entre 2013 e 2018. As fontes de dados incluíram os registros de casos de tuberculose contidos no livro de registro de pacientes e acompanhamento de tratamento de casos de tuberculose da unidade (“livro verde”), o sistema de prontuário eletrônico PRIME e o sistema de gerenciamento de exames laboratoriais GAL. O relato deste estudo seguiu as recomendações contidas nas diretrizes STARD (53) para avaliação de teste diagnóstico e TRIPOD (22) para validação de regras de predição clínica.

Quatro das 15 equipes de saúde de família existentes na clínica foram selecionadas, de acordo com os seguintes critérios: 1. Possuir profissionais com especialização ou residência em medicina de família e comunidade ou saúde da família, ou ter na equipe médicos ou enfermeiros cursando esta modalidade de residência; e 2. Equipes responsáveis por regiões da comunidade que retratem os diferentes perfis de vulnerabilidade social existentes na área de abrangência da clínica da família.

A amostra de casos incluiu todos os indivíduos com 15 anos ou mais, notificados para tuberculose pulmonar e registrados no “livro verde” como caso novo, entre 2013 e 2018, e que tiveram confirmação bacteriológica pela identificação do *Mycobacterium tuberculosis* na cultura ou no teste rápido molecular (TRM) do escarro (espontâneo ou induzido). Estes resultados foram obtidos no sistema GAL.

Os controles foram selecionados entre os pacientes investigados laboratorialmente para tuberculose pulmonar, pelas mesmas equipes e no mesmo período do estudo, cujos resultados de escarro foram negativos na cultura ou no TRM.

Foram excluídos os casos notificados como retratamento por abandono, retratamento por falência de esquema básico, tuberculose extrapulmonar e aqueles para os quais não tenham sido feitos nenhum dos exames confirmatórios ou que estavam sem informação no prontuário para os preditores clínicos e/ou exames confirmatórios.

O padrão de referência foi o TRM ou a cultura. O TRM utilizado foi o ensaio Xpert[®] MTB/RIF, que é feito utilizando-se o módulo GeneXpert (54). No módulo é introduzido um cartucho contendo 2 ml de uma solução obtida a partir da mistura de 1 ml de escarro e 2 ml de

reagente de desnaturação. O resultado é obtido em aproximadamente duas horas e meia. A cultura do escarro, por sua vez, foi feita no meio Ogawa-Kudoh (55). A semeadura é realizada com swab do escarro, após descontaminação com solução de hidróxido de sódio, em dois frascos distintos. O resultado é obtido após a leitura em até 8 semanas.

Na rotina da clínica da família, após o atendimento médico ou de enfermagem, o paciente é encaminhado para a coleta de uma amostra de escarro na própria unidade de saúde e orientado a coletar uma segunda amostra de escarro no domicílio, em jejum, na manhã seguinte ou no primeiro dia útil após o primeiro atendimento. Na ausência de escarro espontâneo ou quando a amostra coletada é inadequada (salivar), o paciente é encaminhado para realização de escarro induzido em uma unidade de saúde de referência com infraestrutura e biossegurança adequada para este tipo de procedimento. Estas informações do primeiro atendimento são coletadas pelo profissional de saúde (enfermeiro ou médico da unidade) antes do encaminhamento da amostra para o laboratório da própria unidade para a realização dos exames TRM ou cultura.

A extração de dados foi feita pela autora da dissertação e médica assistente da clínica da família, usando um formulário para a extração de dados de forma padronizada (Apêndice I) no prontuário eletrônico PRIME e no sistema gerenciador de ambiente laboratorial (GAL) da unidade de saúde:

- 1) Variáveis sociodemográficas: data de atendimento ou notificação, data de nascimento e idade em anos, sexo (masculino/feminino), cor/raça (branca, preta, amarela, parda e indígena), escolaridade (analfabeto, fundamental incompleto, fundamental completo, médio incompleto, médio completo, superior completo) e beneficiário de programa de transferência de renda (sim/não).
- 2) Preditores clínicos e epidemiológicos: histórico de imunização BCG (não/sim, <10 anos/sim, >10 anos), história de imunossupressão exceto pelo HIV (sim/não), tempo de imunossupressão em anos, infecção pelo HIV (sim/não), contagem de células CD4 (> 500 células / < 500 células), uso de TARV (sim/não), tempo de uso de TARV em anos, tabagismo (sim/não/ex-tabagista), etilismo (sim/não/ex-etilismo), uso de drogas ilícitas (sim/não), institucionalização atual ou prévia (sim/não), população com histórico de situação de rua (sim/não), população com histórico de privação de liberdade (sim/não), contato com TB (sim/não), tratamento prévio para TB (sim/não),

PPD (não reator, fraco reator ou forte reator, ou resultado em milímetros) e a presença dos seguintes sinais e sintomas: tosse (sim/não), tempo de tosse em semanas, tipo de tosse (seca/produzida), temperatura axilar em graus celsius ($< 38,5^\circ / 38,5-39^\circ / > 39^\circ$) ou febre relatada (sim/não), sudorese noturna (sim/não), peso em gramas no dia do primeiro atendimento, perda ponderal referida (não/perda < 10 kg/perda ≥ 10 kg/não aferida), hemoptise (sim/não), dor pleurítica ou torácica (sim/não), dispneia (sim/não).

- 3) Preditores do exame físico, bacteriológico e radiológico: alteração na ausculta pulmonar (não alterado, murmúrio vesicular reduzido/abolido, estertorações, sibilos, sopros), radiografia de tórax (sim/não), presença de caverna/cavitação (sim/não), presença de infiltrado intersticial (sim/não), padrão miliar (sim/não), presença de alterações em lobos superiores ou em segmentos superiores de lobos inferiores (sim/não), presença de condensação (sim/não), derrame pleural (sim/não), nódulos (sim/não), massas ou lesões expansivas (sim/não), enfisema pulmonar (sim/não), presença de outras alterações não especificadas (sim/não); baciloscopia do escarro (positivo/negativo), TRM (detectável/não detectável, sensível/resistente a rifampicina), cultura do escarro (positiva/negativa), resultado de teste para detecção de HIV (positivo/negativo/não realizado).

O quadro 1 sintetiza as variáveis e as respectivas fontes de informação.

Foi gerado um código aleatório que foi registrado na ficha de extração de dados e elaborada uma listagem vinculando este código com nome e prontuário do paciente para verificação de possíveis inconsistências. Esta listagem foi digitada em planilha excel, criptografada com senha de acesso restrito a investigadora principal. Foi elaborada uma máscara de dados no programa EPIDATA, onde foi feita dupla digitação das fichas codificadas, com posterior validação das informações e análise de inconsistências dos dados. O banco de dados foi, então, exportado para análise no programa R.

Quadro 1: Variáveis e fontes de extração de dados.

Variáveis sociodemográficas	Fonte, em ordem de preferência.
Data de atendimento ou notificação	PRIME
Data de nascimento ou idade em anos	PRIME
Sexo	PRIME
Cor/Raça	PRIME
Escolaridade	PRIME
Beneficiário de programa de transferência de renda	PRIME
Preditores clínicos e epidemiológicos	
Histórico de imunização BCG e de imunossupressão	PRIME
Tabagismo, Etilismo, Uso de drogas ilícitas	PRIME
Institucionalização atual ou prévia	PRIME
População com histórico de situação de rua	PRIME
População com histórico de privação de liberdade	PRIME
HIV	PRIME
Uso de TARV	PRIME
Contato com TB	PRIME
Tratamento prévio para TB	PRIME
PPD	PRIME
Sinais e sintomas clínicos	PRIME
Preditores do exame físico, bacteriológico e radiológico	
Alteração na ausculta pulmonar	PRIME
Radiografia de tórax	PRIME
Baciloscopia do escarro	GAL, PRIME
Teste rápido molecular	GAL, PRIME
Cultura	GAL, PRIME
Teste para detecção de HIV	PRIME

O tamanho mínimo da amostra foi calculado no módulo DESCRIBE do WINPEPI 11.25. (56) Para sensibilidade assumida de 85%, considerando o nível de confiança de 95%, diferença e perda de 10%, foram estimados 55 casos confirmados de tuberculose pulmonar. Para uma especificidade de 60%, considerando os mesmos parâmetros utilizados para o cálculo da amostra para a sensibilidade, foram estimados 103 controles.

Na validação, foram selecionadas as regras de predição clínica desenvolvidas no Brasil (35,42) ou em locais com alta incidência de TBP (30,37,40) e cujas variáveis estavam disponíveis nos registros de atendimento da clínica da família. Apenas a regra de Gonçalves et al (35) foi desenvolvida para uso em pacientes em ambiente hospitalar, enquanto as demais foram em nível ambulatorial, emergência ou pronto atendimento.

As cinco regras foram elaboradas no programa R, considerando-se os pesos atribuídos aos preditores incluídos na amostra do estudo de derivação. Na regra de Solari et al (30), a “presença de infiltrado em lobo superior” à radiografia foi adaptada para “presença de infiltrado em lobo superior ou segmento superior de lobo inferior”, pois o registro desta informação foi baseado no que era preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil. Na regra de Castro et al (42), os registros de atendimento não permitiram quantificar a perda ponderal.

Indivíduos com dados faltantes em todos os preditores foram excluídos da análise (*missing total*). Indivíduos com dados faltantes em apenas alguns dos preditores (*missing partial*) foram incluídos se os dados demográficos, clínicos e radiológicos disponíveis permitiam concluir pela positividade, considerando o ponto de corte definido no estudo de derivação de cada uma das cinco regras. Em quatro regras, foram excluídos os indivíduos com perda de informação parcial nos preditores e que não computavam pontuação acima do ponto de corte definido para regra. Para a regra de Solari et al (30) doze indivíduos sem informação ou que não realizaram radiografia foram incluídos na análise se tivessem informação para os demais preditores. Análises de sensibilidade foram feitas com e sem as perdas parciais para todas as regras.

4.1 Análise estatística

Inicialmente, a amostra foi descrita segundo as variáveis sociodemográficas. Foram calculadas as frequências e proporções das variáveis categóricas sociodemográficas, clínicas e epidemiológicas segundo o diagnóstico de tuberculose pulmonar. Diferenças nas proporções foram avaliadas pelo teste exato de Fisher. Para as variáveis contínuas, foram calculadas a mediana e intervalo interquartil e as diferenças avaliadas pelo teste não paramétrico U de Man Whitney. Em seguida, foram calculados os seguintes parâmetros de acurácia, com os respectivos intervalos de 95% de confiança, para os pontos de corte sugeridos no estudo de derivação de cada regra: sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança e valores preditivos positivos e negativos. Adicionalmente, foram descritas as medianas dos escores com a faixa de variação (mínimo e máximo), bem como a área sob a curva ROC (com o respectivo intervalo de 95% de confiança) e o ponto de corte definido pelo índice de Youden (57) na amostra deste estudo.

4.2 Aspectos Éticos

Este estudo atendeu as normas da resolução CNS 466/2012 e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da ENSP em 03/07/2018 sob o CAAE nº 89048518.7.0000.5240 e pelo CEP da SMS/RJ em 25/09/2018 sob o CAAE nº 89048518.7.3001.5279 (Anexos 9 e 10). Além disto, foi realizado com a anuência do Gestor da unidade (Anexo 6), da Coordenação da Área Programática (Anexo 7) e da Gerência de Doenças Pulmonares Prevalentes da Secretaria Municipal de Saúde (Anexo 8). O investigador principal e demais colaboradores envolvidos na digitação e análise de dados assinaram o Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD - Anexo 5).

5. Resultados

Foram identificados 249 registros no laboratório ou no livro de acompanhamento de casos de tuberculose, dos quais 26 foram excluídos: oito menores de 15 anos e 18 por não terem realizado o padrão de referência (TRM ou cultura). A amostra final consistiu de 223 indivíduos, 56,1% do sexo feminino, 72,6% de pardos ou pretos, com mediana de 44 anos de idade (variação: 15-86); 22,4% tinham história de privação de liberdade, situação de rua ou institucionalização; 23,3% relataram tratamento prévio para TB; 31,4% referiram hipertensão e 14,3% diabetes; e 14,9% estavam infectados pelo HIV.

Dos 223 indivíduos analisados, 72 (32%, IC 95%: 26-39%) eram casos e 151 controles. Dentre os casos, 65,3% (47/72) foram confirmados por ambos os testes, 26,4% (19/72) apenas pela cultura e 8,3% (9/72) apenas pelo TRM. Entre os controles, estes percentuais representavam 19,2% (29/151), 6% (9/151) e 74,8% (113/151), respectivamente.

Para os preditores considerados nas regras de predição clínica em avaliação, 153 não realizaram BAAR (52,8% dos casos e 76% dos controles), 82 não realizaram radiografia de tórax (33,4% dos casos e 38,4% dos controles), 39 não tinham informação para sudorese noturna (21,8% dos casos e 15,9% dos controles), 27 para dor torácica (13,9 casos e 11,3% controles), 22 para dispneia (12,5% dos casos e 8,6% dos controles) e 21 para perda ponderal (6,9% casos e 7,8% dos controles). Para as demais preditores, tiveram menos de 10% de dados faltantes.

A mediana de idade entre os casos foi de 36 anos (variação: 27-51) e entre os controles foi de 49 anos (variação: 34-60); o sexo feminino predominou entre os casos (62,5%), enquanto nos controles representou 53%; indivíduos de cor preta e/ou parda foram 75% e 71,6% dos casos e controles, respectivamente; 6,2% dos casos eram beneficiários de programas de transferência de renda e nos controles 10,8%; 30,6% e 19,4% dos casos e controles, respectivamente, eram usuários de drogas; 30,3% dos casos apresentaram histórico de situação de rua e/ou situação prisional e/ou institucionalização, e 18,9% dos controles; e 22,5% e 23,7% dos casos e controles, respectivamente, apresentavam histórico de tratamento prévio para TB (Tabela 1), com 43,75% dos casos confirmados por ambos testes e 18,75% apenas pelo TRM.

Tabela 1. Características sociodemográficas da amostra segundo o diagnóstico de tuberculose.

Variáveis	Tuberculose				p-valor *
	Presente (n=72)		Ausente (n=151)		
	mediana	IIQ	mediana	IIQ	
Idade em anos	36	27-51	49	34-60	<0,001 **
	n	%	n	%	
Sexo					
Masculino	27	37,5	71	47	0,232
Feminino	45	62,5	80	53	
Raça/Cor					
Branco	15	25,0	37	28,5	0,512
Preta	12	20,0	33	25,4	
Parda	33	55,0	60	46,2	
Bolsa Família ^a					
Sim	4	6,2	16	10,8	0,413
Não	61	93,8	132	89,2	
Tabagismo					
Sim	31	54,4	61	50,9	0,119
Não	26	45,6	59	49,2	
Etilismo					
Sim	10	18,6	19	16,3	0,829
Não	44	81,5	98	83,8	
Uso de drogas					
Sim	15	30,6	21	19,4	0,181
Não	34	69,4	87	80,6	
Privação Social ^b					
Sim	10	30,3	14	18,9	0,292
Não	23	69,7	60	81,1	
Contato TB					
Sim	22	44,9	36	42,9	0,962
Não	27	55,1	48	57,1	
Tratamento TB prévio					
Sim	16	22,5	33	23,7	0,982
Não	55	77,5	106	76,3	

^a Beneficiário de programa de transferência de renda

^b Histórico de situação de rua, prisional e/ou institucionalização

* Teste Exato de Fisher

** Teste de Man Whitney

Em relação aos preditores clínicos (Tabela 2), 97,2% dos casos e 94% dos controles apresentaram tosse, sendo 77,5% e 79,9%, respectivamente, do tipo produtiva, e a mediana do tempo de tosse foi de 4 semanas (variação: 3-4) nos casos e 2 semanas (variação: 2-4) nos controles. A mediana do peso no 1º atendimento foi de 63,3 quilos (variação: 53,8-72) nos controles e 54,9 quilos (variação: 48,5-60,4) nos casos. 18,5% dos casos e 19% dos controles apresentaram hemoptise; 84,8% e 51,4%, respectivamente, febre; 92,4% e 49,7%, perda ponderal; 24,6% e 18,9%, sudorese noturna; 36,5% e 31,9%, dispneia; 33,9% e 31,3%, respectivamente, apresentaram dor torácica.

Em relação aos resultados de exame físico, laboratorial e de imagem (Tabela 3), não houve diferença na ausculta pulmonar. Maior parcela dos casos apresentou alterações na radiografia de tórax e na baciloscopia do escarro, esta última com alto percentual de dados ignorados ou não realizados, conforme comentado anteriormente. O TRM foi o principal critério de definição de casos e controles.

Tabela 2. Característica clínicas da amostra segundo o diagnóstico de tuberculose

<i>Variáveis</i>	<i>Tuberculose</i>				<i>p-valor</i> *
	Presente (n=72)		Ausente (n=151)		
	n	%	n	%	
Tosse					
Sim	69	97,2	140	94,0	0,487
Sem descrição	3	4,2	3	2,0	0,508
Seca	11	15,5	18	12,1	
Produtiva	55	77,5	119	79,9	
Não	2	2,8	9	6,0	
	mediana	IIQ	mediana	IIQ	
Tempo de tosse em semanas	4	3-4	2	2-4	0,044 **
Peso em kg, no 1^o atendimento	54,9	48,5-60,4	63,3	53,8-72,0	<0,001 **
	n	%	n	%	
Hemoptise					
Sim	12	18,5	19	13,1	0,423
Não	53	81,5	126	86,9	
Febre					
Sim	56	84,8	73	51,4	<0,001
Não	10	15,2	69	48,6	
Perda Ponderal					
Sim	62	92,4	67	49,7	<0,001
Não	5	7,5	68	50,4	
Sudorese Noturna					
Sim	14	24,6	24	18,9	0,496
Não	43	75,4	103	81,1	
Dispneia					
Sim	23	36,5	44	31,9	0,629
Não	40	63,5	94	68,1	
Dor Torácica					
Sim	21	33,9	42	31,3	0,851
Não	41	66,1	92	68,7	
HIV/AIDS					
Sim	4	6,1	14	25,5	0,006
Não	62	93,9	41	74,5	
Hipertensão					
Sim	8	11,1	62	41,1	<0,001
Não	64	88,9	89	58,9	
Diabetes					
Sim	11	15,3	21	13,9	0,945
Não	61	84,7	130	86,1	

* Teste Exato de Fisher

** Teste de Man Whitney

Tabela 3. Perfil clínico e laboratorial da amostra segundo diagnóstico de tuberculose

<i>Variáveis</i>	<i>Tuberculose</i>				<i>p-valor</i> *
	Presente (n=72)		Ausente (n=151)		
	n	%	n	%	
Ausculta pulmonar					
Alterado	22	38,6	41	32,5	0,528
Não alterado	35	61,4	85	67,5	
Raio-X Tórax					
Típico	17	35,4	16	17,2	<0,001
Não típico	30	62,5	31	33,3	
Normal	1	2,1	46	49,5	
BAAR Escarro					
Positivo	26	81,2	4	11,1	<0,001
Negativo	6	18,8	32	88,9	
Não realizado	38	52,8	115	76,2	
TRM Escarro					
Detectável	52	98,1	0	0,0	<0,001
Não detectável	1	1,9	152	100,0	
Não realizado	18	25,9	7	4,6	
Cultura Escarro					
Positiva	58	87,9	0		<0,001
Negativa	7	10,6	35	92,1	
Contaminada	0		2	5,3	
Não realizada	3	4,2	112	74,2	

* Teste Exato de Fisher

Em comparação aos estudos de derivação, nossa amostra assemelha-se aos demais em relação a mediana de idade dos pacientes, com os casos tendo uma variação de seis a nove anos a menos que os controles; a predominância de febre, perda ponderal, sudorese noturna e alterações radiográfica típicas (cavitações, infiltrados apicais e padrão miliar) entre os casos e a presença de tosse produtiva, dispneia e dor torácica entre os controles. A principal diferença entre este estudo e os demais, exceto pelo de Rangaka et al (37), é o maior número de indivíduos do sexo feminino em nossa amostra o que condiz com o perfil da maioria dos indivíduos atendidos na APS.

Entre as regras de predição clínica avaliadas (Figura 1), as de melhor desempenho foram as de Solari (30) (AUC: 0,787; IC: 0,726-0,848), Soto (40) (AUC: 0,763; IC: 0,698-0,827) e Gonçalves (35) (AUC: 0,763; IC: 0,700-0,826), todas incluindo a radiografia de tórax entre os preditores clínicos. Nestes estudos, os melhores pontos de corte foram 0,5 (S: 57% e E: 89%), - 0,5 (S: 80% e E: 58%) e 2,5 (S: 68% e E: 79%), respectivamente (Tabela 4). Dentre estas regras de melhor performance e considerando os pontos de corte originalmente propostos nos estudos de derivação, a regra de Solari et al (37) teve maior sensibilidade (83%; IC: 73-91), com razão de verossimilhança negativa de 0,27 (IC: 0,16-0,46) e um valor preditivo negativo de 89% (IC: 81-94), resultados semelhantes aos obtidos por Gonçalves (35) (Tabela 5). Por outro lado, a regra de Soto (40) obteve a maior especificidade (80%; IC: 72-86) entre todas as regras avaliadas, com razão de verossimilhança positiva próxima de 3 (IC: 1,96-4,17) e um valor preditivo positivo de 57% (IC: 45-69).

Dentre as regras que não utilizaram a radiografia de tórax como preditor, a regra de Castro (42) obteve a melhor performance (AUC = 0,695; IC: 0,625-0,765), com sensibilidade de 66% (IC: 53-77) e especificidade de 63% (IC: 55-71) para os com pontuação maior ou igual a 8 no escore clínico. A regra validada por Rangaka (37) apresentou uma sensibilidade alta, porém a especificidade foi muito baixa, tanto ao utilizar tosse por 2 ou mais semanas (S: 99%; IC: 26-100 e E: 5; IC: 2-9), quanto tosse independente do tempo (S: 94; IC: 86-88 e E: 14; IC: 9-21).

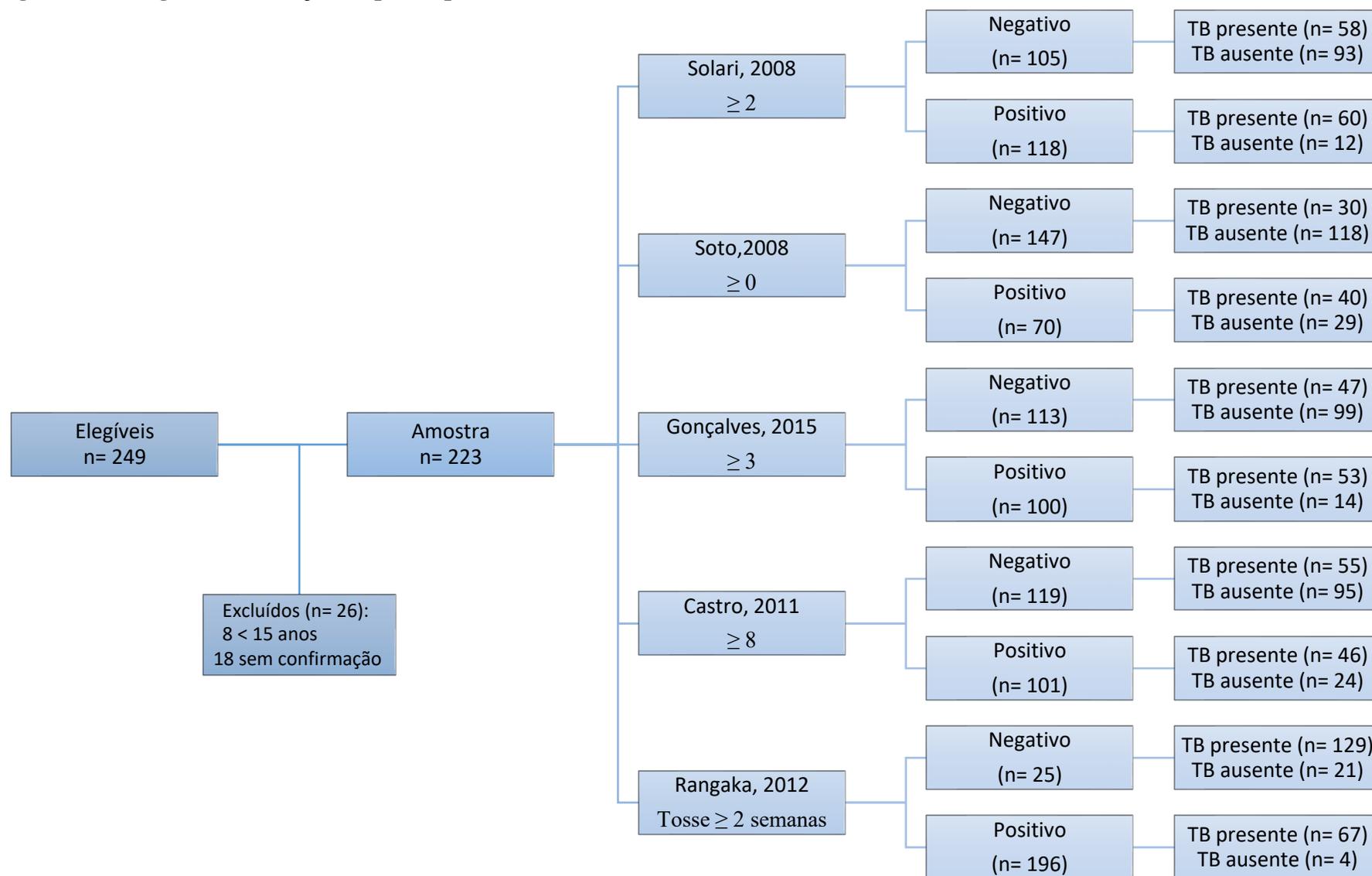
Tabela 4. Área sob a curva ROC (AUC) das regras de predição clínica para tuberculose

<i>Regras</i>	<i>AUC</i>	<i>IC 95%</i>	<i>Ponto de corte</i>	<i>Youden</i>	<i>Sens %</i>	<i>Esp %</i>
Solari, 2008	0,787	0,726-0,848	0,5	0,458	57	89
Soto, 2008	0,763	0,698-0,827	0,5	0,377	80	58
Rangaka, 2012						
Tosse	0,359	0,290-0,428	-	-	-	-
Tosse ≥ 2 semanas	0,638	0,565-0,710	1,5	0,260	63	63
Castro, 2011	0,695	0,625-0,765	6,5	0,341	53	81
Gonçalves, 2015	0,763	0,700-0,826	2,5	0,469	68	79

Tabela 5. Acurácia das regras de predição clínica para tuberculose pulmonar

Regras	Sens %	IC 95%	Espec %	IC 95%	RVP	IC 95%	RVN	IC 95%	VPP %	IC 95%	VPN %	IC 95%
Solari, 2008												
≥ 2	83	73-91	62	53-69	2,17	1,73-2,72	0,27	0,16-0,46	51	41-60	89	81-94
≥ 3	75	63-84	63	55-71	2,02	1,58-2,59	0,40	0,26-0,60	49	39-59	84	76-90
Soto, 2008												
> 0	58	45-70	80	72-86	2,86	1,96-4,17	0,53	0,39-0,70	57	45-69	80	73-86
> 2	30	20-43	96	91-98	7,51	3,17-17,76	0,73	0,62-0,85	78	58-91	75	68-81
Rangaka, 2012												
Tosse	99	26-100	5	2-9	1,03	0,99-1,08	0,30	0,04-2,41	33	27-40	88	47-100
Tosse 2 ou + sem	94	86-98	14	9-21	1,10	1,01-1,20	0,40	0,14-1,13	34	28-41	84	64-95
Castro, 2011												
≥ 8	66	53-77	63	55-71	1,79	1,37-2,35	0,54	0,38-0,77	46	36-56	80	71-87
≥ 9	54	42-66	71	63-78	1,89	1,36-2,64	0,64	0,49-0,84	47	36-58	77	69-84
Gonçalves, 2015												
≥ 3	79	67-88	68	60-75	2,46	1,88-3,20	0,31	0,19-0,50	53	43-63	88	80-93

Figura 1. Fluxograma de seleção de participantes-



6. Discussão e Conclusão

Dentre as regras validadas neste estudo as que apresentaram melhor desempenho para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em adultos atendidos na atenção primária foram as que utilizaram imagens radiográficas típicas para tuberculose pulmonar como preditor (30,35,40). As regras restritas aos preditores clínicos (37,42) apresentaram fraca sensibilidade e especificidade ainda pior.

A regra proposta por Solari et al (30), que inclui imagens típicas de TB à radiografia de tórax, perda ponderal, história prévia de TB e idade, mostrou para o ponto de corte ≥ 2 , uma sensibilidade de 83% e especificidade de 62%, resultado distinto do apresentado no estudo de derivação (S= 95,4% e E= 32%). Essa redução na sensibilidade e aumento na especificidade observada em nosso estudo pode estar relacionada ao fato de que a população que originou a regra era proveniente de setores de emergência e pronto atendimento, provavelmente em estágios mais avançados da doença em comparação à atenção primária. Neste cenário, esta regra poderia ser usada para descartar o diagnóstico de TB, com uma probabilidade de acerto de 89%.

Em relação a regra derivada por Gonçalves et al (35) no contexto hospitalar, nosso estudo mostrou resultados (S= 74% e E=69%) semelhantes aos originais (S= 72,1% e E= 64,5%), o que pode ser explicado pelo fato do peso atribuído à imagem radiológica (1 ponto) ser inferior ao da presença de febre (2 pontos), além do fato da ocorrência simultânea de febre e perda ponderal (1 ponto) ser suficiente para pontuar positivamente para tuberculose no ponto de corte sugerido. Apesar do aparente pior desempenho em comparação à regra de Solari, o valor preditivo negativo foi de 88%, sugerindo que a ausência de febre e perda ponderal em sintomáticos respiratórios descarte a hipótese de tuberculose pulmonar na atenção primária em áreas de alta vulnerabilidade socioeconômica, com uma probabilidade máxima de erro de 20% se considerarmos o intervalo de 95% de confiança.

Ao contrário do observado no estudo de derivação, a regra proposta por Soto et al (40) teve em nosso estudo uma sensibilidade baixa (S=58%) e uma especificidade mais elevada (E= 80%). Essa inversão pode ser explicada pelo contexto do estudo de derivação, que foi restrito a população com TB baciloscopia negativa (TBBN) atendida nos setores de emergência. De forma semelhante, o rastreamento para a presença de um sintoma, como febre, perda de peso, sudorese noturna ou tosse, proposto pela OMS e validado por Rangaka et al (37), apresentou alta sensibilidade (S=94%), porém péssima especificidade (E= 14%) no nosso estudo. Este

resultado foi discrepante do obtido por Rangaka et al (S de 35,7% e E de 90,6%), provavelmente devido ao contexto originalmente estudado de indivíduos HIV+ em acompanhamento. Nosso estudo sugere que esta regra apresenta pouca utilidade na prática clínica da atenção primária, pela alta proporção de falsos positivos (86%).

Nossos resultados mostraram que a regra proposta por Castro et al (42) obteve uma acurácia (S= 66% e E= 63%) bem aquém da obtida na amostra de derivação (S= 83,1% e E=51,8%). Apesar do perfil clínico semelhante, o mau desempenho da regra em nosso estudo pode ser explicado pela homogeneidade encontrada para seis dos nove preditores clínicos incluídos na regra.

Outro resultado interessante é que as áreas sob a curva ROC (AUC) encontradas no nosso estudo são semelhantes as encontradas nos estudos de derivação para as regras que apresentaram melhor desempenho. Além disto, tosse produtiva mostrou-se menos frequente nos casos, o que é consistente com os resultados de Soto e Solari. O estudo de Gonçalves et al mostrou que este sintoma se apresenta igualmente frequente entre casos e não casos no contexto hospitalar, o que é consistente com o recomendado pelo Ministério da Saúde para a investigação de tuberculose pulmonar.

Esse estudo tem forças e limitações. Uma das forças é o fato tratar-se de um estudo de validação, o que não é frequente na literatura sobre o tema e, conseqüentemente, uma lacuna de informação. Além disto, este é um dos poucos estudos que avaliaram o contexto da atenção primária, o que é preconizado pelo MS para diagnóstico precoce, em local de alta incidência para TB, o que torna o cenário mais próximo da realidade proposta de aplicação das regras de predição. O tamanho amostral alcançou o mínimo estimado e é semelhante ao dos estudos de Soto e Solari. Por fim, a seleção de indivíduos com diferentes perfis socioeconômicos aumenta a heterogeneidade da amostra e permite maior potencial de generalização.

Como limitação temos o fato de ter sido um estudo retrospectivo do tipo caso-controle baseado em dados secundários obtidos na rotina de atendimento com potencial viés de aferição. Entretanto, a seleção da amostra procurou incluir as equipes de saúde com registro de melhor qualidade. Também, a maior frequência de dados faltantes em estudos retrospectivos poderia aumentar a possibilidade de viés de seleção se estes fossem excluídos da análise. Porém, em nosso estudo, a porcentagem de dados faltantes para a maioria dos preditores considerados nas regras foi inferior a 10% e a análise de sensibilidade, considerando indivíduos com e sem

informação para os preditores clínicos, não encontrou diferença na acurácia, o que sugere que a perda é aleatória. Infelizmente, devido a norma governamental vigente à época do estudo, que determinou o TRM como exame diagnóstico para tuberculose (14,20) não foi possível avaliar regras que incluíam o BAAR no escarro, útil em áreas com poucos recursos.

Nenhuma das regras avaliadas considerou o histórico de uso de drogas, situação de rua ou situação prisional, que são conhecidamente fatores que aumentam o risco de TB. (1) Mesmo considerando a dificuldade na aferição destas variáveis devido ao estigma social, estudos mostram uma associação entre estas situações de vulnerabilidade social e o diagnóstico de TB e, portanto, estes preditores deveriam ser considerados em estudos futuros.

Apesar deste estudo pretender restringir-se a investigação inicial de casos novos de tuberculose, aproximadamente um quinto da amostra relatou história prévia de TB. Isto poderia levar a um erro de aferição, particularmente pela utilização do TRM como padrão-ouro já que este teste, por tratar-se de um teste de amplificação de ácidos nucleicos, tem a capacidade de detectar fragmentos do MTB (14,21). Por conta disso, o MS (1) recomenda a utilização concomitante de outros testes bacteriológicos (BAAR e Cultura), em conjunto com o TRM, para confirmação de casos em indivíduos com história de tratamento prévio. No entanto, em nossa amostra apenas três casos dos 16 com história prévia de TB realizaram apenas o TRM. Além disso, a presença de indivíduos com história prévia também poderia induzir a um erro de aferição e reduzir a acurácia da regra de predição, conforme verificado no Peru. (41) No entanto, em nossa amostra a distribuição desta variável entre casos e controles foi semelhante e compatível com a alta endemicidade presente na região do estudo.

Por fim, enquanto os estudos de derivação utilizaram a cultura para *Mycobacterium tuberculosis* como padrão de referência, no presente estudo, 26,4% dos casos foram confirmados apenas pela positividade ao Xpert®, que apresenta alta sensibilidade (S= 89%) e especificidade (E= 98%) em indivíduos BAAR positivo. Duas revisões recentes (58–60) demonstraram que o uso do GeneXpert®, em comparação ao BAAR, não modificou o tempo até o diagnóstico, até o início de tratamento e nem tão pouco o número de indivíduos que iniciaram o tratamento para TB. Além disso, quando avaliou os dados individuais, uma das revisões (58) conseguiu detectar que o uso deste TRM teve impacto na negativo na mortalidade por TB apenas em pacientes HIV+. Esses dados sugerem que este exame não representa o melhor método para o diagnóstico inicial de TB pulmonar em locais de alta endemicidade, como o Brasil, onde os recursos são mais escassos, que possui uma extensão territorial de

dimensão continental e com grande desigualdade socioeconômica. Pelo fato da maioria dos estudos ter sido de derivação de regras no contexto hospitalar, novos estudos ainda são necessários, preferencialmente de validação e de caráter prospectivo, em amostras de pacientes em situação de alta vulnerabilidade social.

Uma análise feita por Rahman et al (61), publicada em 2019, sugeriu que o uso de modelos de rastreio associados à radiografia de tórax e ao TRM seriam menos custosos do que a realização do TRM em todos os indivíduos sob suspeita de TB, método de escolha recentemente adotado no Brasil. Sendo assim, futuros estudos poderiam avaliar a efetividade da adoção de regras de predição clínica em combinação com o TRM para o diagnóstico de tuberculose pulmonar na atenção primária. Até o presente momento, apesar da alta acurácia, a incorporação do TRM como método diagnóstico primário não demonstrou ter sido custo efetiva. (58) Portanto, estudos que também incluíam o exame de BAAR em combinação a outros preditores clínicos, como testes em série, poderiam ser de utilidade na realidade brasileira.

Referências:

1. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília/DF: Ministério da Saúde : Secretaria de Vigilância em Saúde : Departamento de Vigilância Epidemiológica; 2011. 284 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015. Genève (Suisse): Word Health Organization; 2015.
3. World Health Organization, others. Implementing the end TB strategy: the essentials; 2015.
4. World Health Organization, others. Gear up to end TB: introducing the end TB strategy. 2015: Disponível em: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/156394>
5. Theron G, Jenkins HE, Cobelens F, Abubakar I, Khan AJ, Cohen T, et al. Data for action: collection and use of local data to end tuberculosis. *The Lancet*. 2015;386(10010):2324–2333.
6. Yuen CM, Amanullah F, Dharmadhikari A, Nardell EA, Seddon JA, Vasilyeva I, et al. Turning off the tap: stopping tuberculosis transmission through active case-finding and prompt effective treatment. *The Lancet*. 2015;386(10010):2334–2343.
7. Rangaka MX, Cavalcante SC, Marais BJ, Thim S, Martinson NA, Swaminathan S, et al. Controlling the seedbeds of tuberculosis: diagnosis and treatment of tuberculosis infection. *The Lancet*. 2015;386(10010):2344–2353.
8. Ortblad KF, Salomon JA, Bärnighausen T, Atun R. Stopping tuberculosis: a biosocial model for sustainable development. *The Lancet*. 2015;386(10010):2354–2362.
9. World Health Organization. 15th STAG TB Report. 2015
10. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2018. 2018.
11. Ministério da Saúde. Indicadores Prioritários Para O Monit Plano Nac Pelo Fim Tuberc Com Probl Saúde Pública No Bras. 2017;48(8).
12. Ministério da Saúde. Implant Plano Nac Pelo Fim Tuberc Como Probl Saúde Pública No Bras Prim Passos Rumo Ao Alcance Metas. 2018;49(11).
13. Secretaria Municipal de Saúde. TUBERCULOSE - Sinan Net. Disponível em: <http://tabnet.rio.rj.gov.br/cgi-bin/dh?sinan/definicoes/tuberc2007.def>

14. CGPNCT/DEVIT/SVS/MS. Ministério da Saúde: Secretaria de Vigilância em Saúde: Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis: Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose. M da S. Nota Informativa N° 9, de 2014. 2014;
15. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. In: The Cochrane Collaboration. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014.
16. Pinto M, Steffen RE, Cobelens F, van den Hof S, Entringer A, Trajman A. Cost-effectiveness of the Xpert® MTB/RIF assay for tuberculosis diagnosis in Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1º de maio de 2016;20(5):611–8.
17. Pinto M, Entringer AP, Steffen R, Trajman A. Cost analysis of nucleic acid amplification for diagnosing pulmonary tuberculosis, within the context of the Brazilian Unified Health Care System. *J Bras Pneumol*. dezembro de 2015;41(6):536–8.
18. Pinto MFT, Steffen R, Entringer A, Costa ACC da, Trajman A. Impacto orçamentário da incorporação do GeneXpert MTB/RIF para o diagnóstico da tuberculose pulmonar na perspectiva do Sistema Único de Saúde, Brasil, 2013-2017. *Cad Saúde Pública*. outubro de 2017.
19. Vassall A, Siapka M, Foster N, Cunnam L, Ramma L, Fielding K, et al. Cost-effectiveness of Xpert MTB/RIF for tuberculosis diagnosis in South Africa: a real-world cost analysis and economic evaluation. *Lancet Glob Health*. julho de 2017;5(7):e710–9.
20. SMS-RIO/SUBPAV/SAP/CLCPE/GPS. Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro: Subsecretaria de Promoção da Saúde, Atenção Primária e Vigilância em Saúde: Superintendência de Atenção Primária: Coordenação de Linhas de Cuidado e Programas Especiais: Gerência de Pneumologia Sanitária. SM de S e DC do R de Janeiro. Nota Técnica N° 2 de 2015. 2015;
21. Laupacis A, Sekar N, others. Clinical prediction rules: a review and suggested modifications of methodological standards. *Jama*. 1997;277(6):488–494.
22. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KGM. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *BMJ*. 7 de janeiro de 2015;350(jan07 4):g7594–g7594.

23. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Controle da Tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. 5^a. Rio de Janeiro: Centro de Referência Prof. Helio Fraga;2008.
24. Sant'Anna CC, Orfalais CT, March M de FBP. A retrospective evaluation of a score system adopted by the Ministry of Health, Brazil in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in childhood: a case control study. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2003;45(2):103–105.
25. Pedrozo C, Sant'Anna C, de Fátima March M, Lucena S. Clinical scoring system for paediatric tuberculosis in HIV-infected and non-infected children in Rio de Janeiro. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(3):413–415.
26. Gonçalves B das D, Lambert Passos SR, Borges dos Santos MA, de Andrade CAF, Moreira Martins M de F, de Queiroz Mello FC. Systematic Review With Meta-Analyses and Critical Appraisal of Clinical Prediction Rules for Pulmonary Tuberculosis in Hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. fevereiro de 2015;36(02):204–13.
27. Mylotte JM, Rodgers J, Fassel M, et al. Derivation and validation of a pulmonary tuberculosis prediction model. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1997;18:554–60.
28. Tattevin P, Casalino E, Fleury L, Egmann G, Ruel M, Bouvet E. The Validity of Medical History, Classic Symptoms, and Chest Radiographs in Predicting Pulmonary Tuberculosis. *Chest*. maio de 1999;115(5):1248–53.
29. Wisnivesky, Juan P. 2000 - Wisnivesky JP - Evaluation of Clinical Parameters to Predict MT in Inpatients.pdf.
30. Solari L, Acuna-Villaorduna C, Soto A, Agapito J, Perez F, Samalvides F, et al. A clinical prediction rule for pulmonary tuberculosis in emergency departments. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(6):619–624.
31. Rakoczy KS, Cohen SH, Nguyen HH. Derivation and Validation of a Clinical Prediction Score for Isolation of Inpatients With Suspected Pulmonary Tuberculosis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. outubro de 2008;29(10):927–32.
32. Aguilar J, Yang JJ, Brar I, Markowitz N. Clinical Prediction Rule for Respiratory Isolation of Patients With Suspected Pulmonary Tuberculosis: *Infect Dis Clin Pract*. setembro de 2009;17(5):317–22.

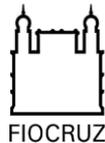
33. Solari L, Acuna-Villaorduna C, Soto A, van der Stuyft P. Evaluation of Clinical Prediction Rules for Respiratory Isolation of Inpatients with Suspected Pulmonary Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 1º de março de 2011;52(5):595–603.
34. Wisnivesky JP, Henschke C, Balentine J, Willner C, Deloire AM, McGinn TG. Prospective validation of a prediction model for isolating inpatients with suspected pulmonary tuberculosis. *Arch Intern Med*. 2005;165(4):453–457.
35. Gonçalves B das D, Passos SRL, do Carmo CN, Monteiro MC, Fukuoka LVB, de Queiroz Mello FC. Clinical-Laboratory Prediction Rule Derivation for Pulmonary Tuberculosis Diagnosis in General Hospitals in a High-Burden Country. *Infect Dis Clin Pract*. 2016;24(5):266–272.
36. Van Wyk SS, Lin HH, Claassens MM. A systematic review of prediction models for prevalent pulmonary tuberculosis in adults. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1º de abril de 2017;21(4):405–11.
37. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Glynn JR, Boulle A, van Cutsem G, Goliath R, et al. Effect of Antiretroviral Therapy on the Diagnostic Accuracy of Symptom Screening for Intensified Tuberculosis Case Finding in a South African HIV Clinic. *Clin Infect Dis*. 15 de dezembro de 2012;55(12):1698–706.
38. Nguyen DTM, Nguyen HQ, Beasley RP, Ford CE, Hwang L-Y, Graviss EA. Performance of Clinical Algorithms for Smear-Negative Tuberculosis in HIV-Infected Persons in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Tuberc Res Treat*. 2012;2012:1–6.
39. Alavi-Naini R, Cuevas LE, Squire SB, Mohammadi M, Davoudikia A-A. Clinical and Laboratory Diagnosis of the Patients with Sputum Smear-negative Pulmonary Tuberculosis. *Archives of Iranian Medicine*, Volume 15, Number 1, January 2012.
40. Soto A, Solari L, Agapito J, Acuna-Villaorduna C, Lambert M-L, Gotuzzo E. Development of a Clinical Scoring System for the Diagnosis of Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2008;12(2):128-132.
41. Soto A, Solari L, Díaz J, Mantilla A, Matthys F, van der Stuyft P. Validation of a Clinical-Radiographic Score to Assess the Probability of Pulmonary Tuberculosis in Suspect Patients with Negative Sputum Smears. Pai M, organizador. *PLoS ONE*. 5 de abril de 2011;6(4):e18486.

42. de Castro CBA, da Costa PA, Ruffino-Netto A, Maciel ELN, Kritski AL. Avaliação de um escore clínico para rastreamento de suspeitos de tuberculose pulmonar. *Rev Saúde Pública*. 2011;45(6):1110–1116.
43. Bock NN, McGowan JE, Ahn J, Tapia J, Blumberg HM. Clinical predictors of tuberculosis as a guide for a respiratory isolation policy. *Am J Respir Crit Care Med*. novembro de 1996;154(5):1468–72.
44. El-Solh A, Mylotte J, Sherif S, Serghani J, Grant BJ. Validity of a decision tree for predicting active pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. maio de 1997;155(5):1711–6.
45. Tsigeweyini Asgedom Tessema, Gunnar. An Evaluation of the Diagnostic Value of Clinical and Radiological Manifestations in Patients Attending The Addis Ababa Tuberculosis Centre. *Scand J Infect Dis*. janeiro de 2001;33(5):355–61.
46. Wang C-S, Chen H-C, Chong I-W, Hwang J-J, Huang M-S. Predictors for Identifying the Most Infectious Pulmonary Tuberculosis Patient. *J Formos Med Assoc*. janeiro de 2008;107(1):13–20.
47. Moran GJ, Barrett TW, Mower WR, Krishnadasan A, Abrahamian FM, Ong S, et al. Decision Instrument for the Isolation of Pneumonia Patients With Suspected Pulmonary Tuberculosis Admitted Through US Emergency Departments. *Ann Emerg Med*. maio de 2009;53(5):625–32.
48. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Política Nacional de Atenção Básica. – Brasília, DF: 2012. 108 p.
49. Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro. Plano Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, 2014-2017; 2013. Disponível em: http://www.rio.rj.gov.br/dlstatic/10112/3700816/4128745/PMS_20142017.pdf
50. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica – DAB. Teto, credenciamento e implantação das estratégias de Agentes Comunitários de Saúde, Saúde da Família e Saúde Bucal. [Internet]. Disponível em: http://dab.saude.gov.br/portaldab/historico_cobertura_sf.php

51. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância Epidemiológica. 2^a. Vol. Único. Brasília, DF; 2017.
52. Ministério da Saúde. Sistema Gerenciador de Ambientes Laboratoriais. [Internet]. Disponível em: <https://gal.riodejaneiro.sus.gov.br/>
53. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ*. 28 de outubro de 2015;h5527.
54. Cepheid. Brochure: Xpert®MTB/RIF. Two-hour detection of MTB and resistance to rifampicin. GeneXpert-Brochure-0112-10.A.pdf. [Internet]. Disponível em: <http://www.cepheid.com/us/cepheid-solutions/clinical-ivd-tests/critical-infectious-diseases/xpert-mtb-rif>
55. Kudoh S, Kudoh T. A simple technique for culturing tubercle bacilli. *Bull Org. mond. Santé. Bull Wld Hlth Org.* 1974, 51, 71-82. Kudoh S, Kudoh T. A simple technique for culturing tubercle bacilli. :12.
56. Abramson JH. WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential. *Epidemiol Perspect Innov.* 2011;8(1):1.
57. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. National Bureau of Standards, Washington, D.C. 1949.
58. Di Tanna GL, Khaki AR, Theron G, McCarthy K, Cox H, Mupfumi L, et al. Effect of Xpert MTB/RIF on clinical outcomes in routine care settings: individual patient data meta-analysis. *Lancet Glob Health.* fevereiro de 2019;7(2):e191–9.
59. Schumacher SG, Denkinger CM. The impact of Xpert MTB/RIF—do we have a final answer? *Lancet Glob Health.* fevereiro de 2019;7(2):e161–2.
60. Agizew T, Boyd R, Auld AF, Payton L, Pals SL, Lekone P, et al. Treatment outcomes, diagnostic and therapeutic impact: Xpert vs. smear. A systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1º de janeiro de 2019;23(1):82–92.
61. Shazzadur Rahman AAM, Langley I, Galliez R, Kritski A, Tomeny E, Squire SB. Modelling the impact of chest X-ray and alternative triage approaches prior to seeking a

tuberculosis diagnosis. BMC Infect Dis [Internet]. dezembro de 2019;19(1). Disponível em:
<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-019-3684-1>

APÊNCIDE 1 – FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS



Avaliação de regras de predição clínica para o diagnóstico de tuberculose pulmonar na atenção primária.

Data de Coleta: ___/___/___

Código: _ _ _

Informações sociodemográficas

Data de Nascimento: ___/___/___

Idade, em anos: _____

Sexo: 1(____) Feminino 2(____) Masculino

Raça: 1(____) Branca 2(____) Preta 3(____) Amarela 4(____) Parda 5(____) Indígena 9(____) Ignorada

Escolaridade:

0(____) Analfabeto 1(____) Fundamental incompleto 2(____) Fundamental completo 3(____) Médio incompleto 4(____) Médio completo 5(____) Superior completo 9(____) Ignorado

Beneficiário de Programa de Transferência de Renda? 1(____) Sim 2(____) Não

9(____) Ignorado

Dados Clínicos/Epidemiológicos

1 – Histórico de imunização BCG: 0(____) Não 1(____) Sim, há < 10 anos 2(____) Sim, ≥ 10 anos 9(____) Ignorado

2 – História de imunossupressão: 1(____) Sim 2(____) Não 9(____) Ignorado

2.1 – Tempo de imunossupressão, em anos: _____

3 – Tabagismo: 1(____) Sim 2(____) Não (____) Ex-tabagista 9(____) Ignorado

4 – Etilismo: 1(____) Sim 2(____) Não (____) Ex-etilista 9(____) Ignorado

5 – Uso de drogas ilícitas: 1(____) Sim 2(____) Não 9(____) Ignorado

6 – Institucionalização atual ou prévia: 1(____) Sim 2(____) Não 9(____) Ignorado

7 – Histórico de situação de rua: 1(____) Sim 2(____) Não 9(____) Ignorado

8 – Histórico de privação de liberdade: 1(____) Sim 2(____) Não 9(____) Ignorado

9 – Contato com TB: 1(____) Sim 2(____) Não 9(____) Ignorado

10 – Tratamento prévio para TB: 1(____) Sim 2(____) Não 9(____) Ignorado

11 – PPD? 1(____) Sim 2(____) Não 9() Ignorado

11.1 – Se sim, qual resultado?

1(____) Não reator 2(____) Fraco Reator 3(____) Forte Reator 9(____) Ignorado

11.2 – Se sim, qual o resultado, em milímetros? _____

12 – Tosse? 1(____) Sim 2(____) Não 9(____) Ignorado

12.1 – Tempo de tosse, em semanas: _____

12.2 – Tipo de tosse: 1(____) Seca 2(____) Produtiva 9(____) Ignorado

13 – Hemoptise? 1(____) Sim 2(____) Não 9(____) Ignorado

14 – Febre? 1(____) Sim 2(____) Não 9(____) Ignorado

14.1 – Temperatura em célsius? 1(____) < 38,5°C 2(____) 38,5-39°C 3(____) > 39°C 9(____) Ignorado

15 – Peso, 1º atendimento: _____ gramas

16 – Perda Ponderal, em kg? 0(____) Não 1(____) < 10 kg 2(____) > 10 kg 3(____)
Não aferida 9(____) Ignorado

17 – Sudorese Noturna? 1(____) Sim 2(____) Não 9(____) Ignorado

18 – Dispnéia? 1(____) Sim 2(____) Não 9(____) Ignorado

19 – Dor Torácica/Pleurítica? 1(____) Sim 2(____) Não 9(____) Ignorado

20 – Infecção por HIV/AIDS? 1(____) Sim 2(____) Não 9(____) Ignorado

21 – CD4? 1 (____) > 500 células/mm³ 2 (____) < 500 células/mm³ 9(____) Ignorado

22 – Uso de medicações imunossupressoras? 1(____) Sim 2(____) Não 9(____) Ignorado

22.1 – Se sim, quais? _____

23 – Hipertensão? 1(____) Sim 2(____) Não 9 (____) Ignorado

24 – Diabetes? 1(____) Sim 2(____) Não 9 (____) Ignorado

Dados Laboratoriais, Radiográficos e do Exame Físico

25 – Ausculta pulmonar:

1(____) Sim. Alterado 2(____) Sim. Não alterado 3(____) Não realizado

9(____) Ignorado

25.1 – Se alterado:

Murmúrio vesicular reduzido/abolido 1(____) Sim 2(____) Não 9(____) Ignorado

Estertoração 1(____) Sim 2(____) Não 9(____) Ignorado

Sibilos 1(____) Sim 2(____) Não 9(____) Ignorado

Sopros 1(____) Sim 2(____) Não 9(____) Ignorado

26 – Realizou Radiografia de Tórax?

1(____) Sim. Alterado 2(____) Sim. Normal 3(____) Não realizado 9(____) Ignorado

26.1 – Se sim, qual o resultado?

Cavernas/Cavitações 1(____) Sim 2(____) Não 9(____) Ignorado

Padrão Miliar 1(____) Sim 2(____) Não 9(____) Ignorado

Infiltrados 1(____) Sim 2(____) Não 9(____) Ignorado

Alterações em lobos superiores ou segmentos superiores de lobos inferiores

1(____) Sim 2(____) Não 9(____) Ignorado

Derrame Pleural 1(____) Sim 2(____) Não 9(____) Ignorado

Nódulos 1(____) Sim 2(____) Não 9(____) Ignorado

Condensações 1(____) Sim 2(____) Não 9(____) Ignorado

Massa ou lesões expansivas 1(____) Sim 2(____) Não 9(____) Ignorado

Hipertransparência/Enfisema pulmonar 1(____) Sim 2(____) Não 9(____) Ignorado

Alterações não especificada 1(____) Sim 2(____) Não 9(____) Ignorado

Outros resultados: _____

27 – Realizou Baciloscopia de Escarro? 1(____) Sim 2(____) Não 9(____) Ignorado

27.1 – Se sim, qual resultado?

1(____). BAAR Positivo 2(____). BAAR Negativo 3(____). Amostra Inválida. 9
(____) Ignorado

28 – Realizou Teste Rápido Molecular? 1(____) Sim 2(____) Não 9(____) Ignorado

28.1 – Se sim, qual resultado?

1(____). Detectável. 2(____). Não detectável. 3(____). Amostra Inválida.
9(____) Ignorado

28.2 - Se detectável: 1(____) Sensível a Rifampicina 2(____) Resistente a Rifampicina.

9(____) Ignorado

29 – Realizou Cultura de Escarro? 1(____) Sim 2(____) Não 9(____) Ignorado

29.1 – Se sim, qual resultado? 1(____) Positiva 2(____) Negativa 3(____)
Contaminada 9(____) Ignorado

30 – Exame HIV: 1(____) Positivo 2(____) Negativo 3 (____) Em andamento

4() Não realizado 9() Ignorado

31 – Em uso de TARV? 1(____) Sim 2(____) Não 9(____) Ignorado

31.1 – Se sim, tempo de uso, em anos completos: _____

Outros

32 – Data do 1º Atendimento: __/__/_____

33 – Data do Diagnóstico de TB +: __/__/_____

34 – Data do Descarte, se não for TB +: __/__/_____

35 – Data da Notificação de TBP, se TB +: __/__/_____

ANEXO 1 – PRONTUÁRIO ELETRÔNICO (PRIME)

6664075 - SMSDC RIO CF FELIPPE CARDOSO - AP 31

Menu ▾

Resumo

Primeira Consulta

Consulta Subsequente

Consulta de Alta

Consulta Latente

Sexo: Feminino - Nasc: 28/05/1955 - Idade: 62 Anos, 9 Meses, 9 Dias - Prontuário: [REDACTED]
Início: [REDACTED] Fim: [REDACTED]

Alt (cm): 157 | Peso (Kg): 50,400 | IMC: 20,45 | PA (mmHg): 95/60 | Temp (*C): | Pulso (bpm): | Resp. (irmp): | Glicemia Capilar (mg/dl):

14/09/2017 17:51:08
FERNANDA DE ALENCAR LOPES
Primeira Consulta Tuberculose

Tuberculose Primeira Consulta

Tratamento

Esquema de Tratamento: I - Casos novos de tuberculose pulmonar / extrapulmonar

Medicamentos: Etambutol, Pirazinamida, Isoniazida, Rifampicina

Motivo de Entrada: CN - Caso novo

Data de Início do Tratamento: 14/09/2017

Idade do Paciente no Início do Tratamento: 62 Anos, 3 Meses, 17 Dias

Peso no Início do Tratamento: 50,2

Forma Clínica: P+ Pulmonar Positiva

Lista de Contactantes

- Nome: [REDACTED] | Forma de Contato: Mora no mesmo domicílio | Avaliado: Não
- Nome: [REDACTED] | Forma de Contato: Mora no mesmo domicílio | Avaliado: Não
- Nome: [REDACTED] | Forma de Contato: Mora no mesmo domicílio | Avaliado: Não

Biometria

Altura: 157 (cm) | Peso: 50,20 (Kg) | IMC: 20,37

Administração de DOTS

Administração de DOTS: Sim

Exames da Linha de Cuidado

Data	Exame	Resultado/Alteração	Observações	Grau	Outras informações sobre o exame
02/09/2017	BACILOSCOPIA DIRETA P/ BAAR TUBERCULOSE (DIAGNÓSTICA)	Positivo	2ª AMOSTRA	+	
01/09/2017	BACILOSCOPIA DIRETA P/ BAAR TUBERCULOSE (DIAGNÓSTICA)	Positivo	1ª AMOSTRA	+	
02/09/2017	RADIOGRAFIA DE TORAX (PA E PERFIL)	INFILTRADO DIFUSO, SUGESTIVO DE TUBERCULOSE			

Equipe Responsável ▾

Equipe:

Resp:

CBO:

Linhas de Cuidado ▾

Tuberculose

Mulher

Família

SOAP

Vacina ▾

Registro de Imunização

Diagrama de Imunização

Meu Painel

Agenda

Pacientes & Famílias

Atividade em Grupo

Visita Domiciliar

Salvar

ANEXO 2 – FICHA DE NOTIFICAÇÃO / INVESTIGAÇÃO DE TUBERCULOSE

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE NOTIFICAÇÃO / INVESTIGAÇÃO TUBERCULOSE		Nº	
CRITÉRIO LABORATORIAL - é todo caso que, independentemente da forma clínica, apresenta pelo menos uma amostra positiva de baciloscopia, ou de cultura, ou de teste rápido molecular para tuberculose. CRITÉRIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO - é todo caso que não preenche o critério de confirmação laboratorial acima descrito, mas que recebeu o diagnóstico de tuberculose ativa. Essa definição leva em consideração dados clínico-epidemiológicos associados à avaliação de outros exames complementares (como os de imagem, histológicos, entre outros).					
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação		2 - Individual		
	2 Agravado/doença		TUBERCULOSE		
	4 UF		5 Município de Notificação	Código (CID10)	3 Data da Notificação
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	7 Data do Diagnóstico	
Notificação Individual	8 Nome do Paciente		9 Data de Nascimento		
	10 (ou) Idade	11 Sexo	12 Gestante	13 Raça/Cor	
	14 Escolaridade				
	15 Número do Cartão SUS		16 Nome da mãe		
	17 UF	18 Município de Residência	Código (IBGE)	19 Distrito	
Dados de Residência	20 Bairro		21 Logradouro (rua, avenida,...)		
	22 Número		23 Complemento (apto., casa, ...)		
	25 Geo campo 2		26 Ponto de Referência		
	28 (DDD) Telefone		29 Zona		
	24 Geo campo 1		27 CEP		
	29 Zona		30 País (se residente fora do Brasil)		
	28 (DDD) Telefone		29 Zona		
Dados Complementares do Caso					
Dados complementares	31 Nº do Prontuário		32 Tipo de Entrada		
	33 Populações Especiais		34 Beneficiário de programa de transferência de renda do governo		
	35 Forma		36 Se Extrapulmonar		
	37 Doenças e Agravos Associados		38 Baciloscopia de Escarro (diagnóstico)		
	39 Radiografia do Tórax		40 HIV		
	41 Terapia Antirretroviral Durante o Tratamento para a TB		42 Histopatologia		
	43 Cultura		44 Teste Molecular Rápido TB (TMR-TB)		
	45 Teste de Sensibilidade		46 Data de Início do Tratamento Atual		
	47 Total de Contatos Identificados		48 Assinatura		
	49 Nome		50 Função		

ANEXO 4 – SISTEMA GERENCIADOR DE AMBIENTE LABORATORIAL

Área Restrita



GAL

Gerenciador de Ambiente Laboratorial

Servidor: gal.riodejaneiro.sus.gov.br
Versão: 2.7.13
Reg. INPI: 09.382-1
Cliente: Mozilla/5.0 (Windows NT 10.0; Win64; x64) AppleWebKit/537.36 (KHTML, like Gecko) Chrome/64.0.3282.186 Safari/537.36

"Este Programa encontra-se protegido contra a utilização não autorizada, conforme preceitua a Lei nº 9.609, de 19 de fevereiro de 1998, regulamentada"



MINISTÉRIO DA SAÚDE



Laboratório

Usuário:

Senha:

Módulo:

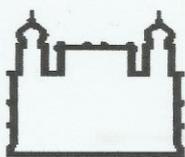
Laboratorio:

Administrador

Usuário:

Senha:

ANEXO 5 – TERMO DE COMPIROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS (TCUD)



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz
Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca
Comitê de Ética em Pesquisa



Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD)

Eu, Fernanda de Alencar Lopes, da Escola Nacional de Saúde Pública/Fiocruz, do curso de pós-graduação Mestrado Acadêmico em Epidemiologia em Saúde Pública, no âmbito do projeto de pesquisa intitulado “Avaliação de regras de predição clínica para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em adultos na atenção primária”, comprometo-me com a utilização dos dados contidos no prontuário eletrônico PRIME, no Sistema de Informações de Agravos de Notificação e no Gerenciador de Ambiente Laboratorial, a fim de obtenção dos objetivos previstos, e somente após receber a aprovação do sistema CEP-CONEP.

Comprometo-me a manter a confidencialidade dos dados coletados no prontuário eletrônico PRIME, no Sistema de Informações de Agravos de Notificação e no Gerenciador de Ambiente Laboratorial, bem como com a privacidade de seus conteúdos.

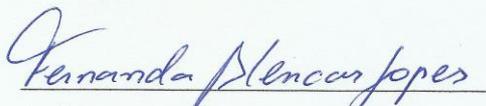
Esclareço que os dados a serem coletados se referem a registros de atendimentos médicos e/ou de enfermagem realizados, resultados de exames diagnósticos e dados de notificação, no período de 01/01/2015 a 31/05/2018.

Declaro entender que é minha a responsabilidade de cuidar da integridade das informações e de garantir a confidencialidade dos dados e a privacidade dos indivíduos que terão suas informações acessadas

Também é minha a responsabilidade de não repassar os dados coletados ou o banco de dados em sua íntegra, ou parte dele, à pessoas não envolvidas na equipe da pesquisa.

Por fim, comprometo-me com a guarda, cuidado e utilização das informações apenas para cumprimento dos objetivos previstos nesta pesquisa aqui referida. Qualquer outra pesquisa em que eu precise coletar informações serão submetidas a apreciação do CEP/ENSP.

Rio de Janeiro, 25/04/2018.


Assinatura do pesquisador responsável

ANEXO 6 – TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE USO DE DADOS CLÍNICA DA FAMÍLIA DR. FELIPPE CARDOSO



CARTA DE ANUÊNCIA UNIDADE DE SAÚDE

A Clínica da Família Dr. Felipe Cardoso da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (SMS-RJ), declara apoio à realização de dissertação de mestrado intitulada: **“Avaliação de regras de predição clínica para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em adultos na atenção primária”**, sob responsabilidade da pesquisadora Fernanda de Alencar Lopes, mestranda no Programa de Pós-Graduação Mestrado em Epidemiologia em Saúde Pública na Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, sob orientação das professoras Dr^{as} Yara Hahr Marques Hökerberg e Sonia Regina Lambert Passos.

Ciente dos objetivos, dos procedimentos metodológicos e de sua responsabilidade como pesquisador da referida Instituição Proponente/Co-participante, concedemos a anuência para o seu desenvolvimento.

Esta carta de anuência está condicionada ao cumprimento das determinações éticas da Resolução CNS/MS nº: 466/2012 e o projeto somente poderá iniciar nesta Unidade de Saúde mediante sua aprovação documental pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SMS-RJ. Solicitamos que, ao concluir o estudo, o pesquisador responsável apresente o relatório final da pesquisa para o(s) gestor(es) e equipe de saúde da(s) unidade(s) onde se desenvolveu o estudo.

No caso do não cumprimento, há liberdade de retirar esta anuência a qualquer momento sem incorrer em penalização alguma.

Rio de Janeiro, 18 / 07 / 2018

Janaina Vianna Balman
Matr. 110730
Gerente Clínica Família
Felippe Cardoso

Assinatura e Carimbo do Diretor da Unidade

ANEXO 7 – TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE USO DE DADOS CAP 3.1



PREFEITURA DA CIDADE DO
RIO DE JANEIRO
SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE

CARTA DE ANUÊNCIA

A Coordenação de Geral de Área Programática 3.1 da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (SMS-RJ) declara apoio ao projeto de dissertação de mestrado: **“Avaliação de regras de predição clínica para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em adultos na atenção primária”**, sob a responsabilidade da pesquisadora Fernanda de Alencar Lopes, mestranda no Programa de Pós Graduação Mestrado em Epidemiologia em Saúde Pública na Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, sob a orientação das Professoras Dr^{as}. Yara Hahr Marques Hökerberg e Sonia Regina Lambert Passos.

Ciente dos objetivos, dos procedimentos metodológicos e de sua responsabilidade como docente da Instituição Proponente, concedemos a anuência para realização na unidade de saúde da Coordenadoria Geral de Saúde da Área Programática 3.1, Clínica da Família Felipe.

Esta carta de anuência está condicionada ao cumprimento das determinações éticas da Resolução nº466/2012 CNS/CONEP e o referido relato somente poderá ser divulgado em revistas e eventos científicos mediante sua aprovação documental pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SMS-RJ. No caso do não cumprimento, há liberdade de retirar esta anuência a qualquer momento sem incorrer em penalização alguma.

Rio de Janeiro, 08/03/2018.

Mariana Scardua
Coordenador Geral
S/SUBPAV/CAP3.1
Matricula 51/295.189-5

ANEXO 8 – TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE USO DE DADOS GERÊNCIA DE DOENÇAS PULMONARES PREVALENTES SMS-RJ



CARTA DE ANUÊNCIA

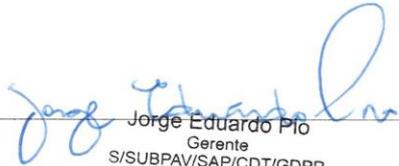
A Gerencia da Área Técnica de Doenças Pulmonares Prevalentes da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (SMS-RJ) declara apoio à realização do projeto de pesquisa intitulado: “Avaliação de regras de predição clínica para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em adultos na atenção primária”, sob responsabilidade da pesquisadora Fernanda de Alencar Lopes mestranda do Programa de pós-graduação mestrado em Epidemiologia em Saúde Pública na Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz .

Ciente dos objetivos, dos procedimentos metodológicos e de sua responsabilidade como pesquisador da referida Instituição Proponente/Co-participante, concedemos a anuência para o seu desenvolvimento.

Esta carta de anuência está condicionada ao cumprimento das determinações éticas da Resolução CNS/MS nº: 466/2012 e o projeto somente poderá iniciar na Unidade de Saúde mediante sua aprovação documental pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SMS-RJ. Solicitamos que, ao concluir o estudo, o pesquisador responsável apresente o relatório final da pesquisa para o(s) gestor(es) e equipe de saúde da(s) unidade(s) onde se desenvolveu o estudo.

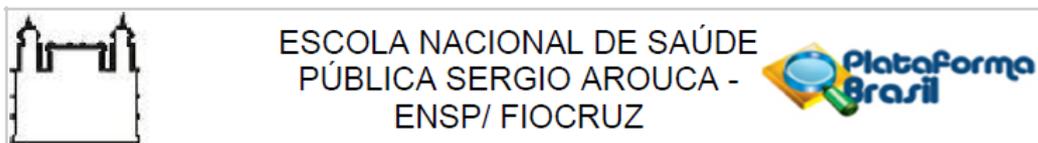
No caso do não cumprimento, há liberdade de retirar esta anuência a qualquer momento sem incorrer em penalização alguma.

Rio de Janeiro, 01/09/2019.



Jorge Eduardo Pio
Gerente
S/SUBPAV/SAP/CDT/GDPP
Mat.: 11/191224-5
CRM: 5253333-8

ANEXO 9 – PARECER COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA (ENSP)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de regras de predição clínica para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em adultos na atenção primária

Pesquisador: FERNANDA DE ALENCAR LOPES

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 89048518.7.0000.5240

Instituição Proponente: FUNDACAO OSWALDO CRUZ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.751.272

Apresentação do Projeto:

Este parecer refere-se a análise de resposta às pendências, emitidas pelo CEP/ENSP no parecer número 2.703.965, em 10/06/2018.

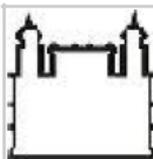
Projeto de mestrado do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública da ENSP, de FERNANDA DE ALENCAR LOPES, orientado por Yara Hahr Marques Hokerberg e co-orientado por Sonia Regina Lambert Passos, qualificado em 26/03/2018 e financiado pela própria pesquisadora, no valor de R\$ 1.000,00.

Segundo a pesquisadora "Atualmente, as regras de predição clínica (RPC) são uma das ferramentas disponíveis para o diagnóstico e rastreio da tuberculose pulmonar. No Brasil, utilizamos uma RPC para o diagnóstico de TB em crianças menores de 10 anos de idade, no entanto, o uso dessas ferramentas em adultos ainda é limitado. Além disso, a maioria das RPC descritas na literatura atualmente foram desenvolvidas para uso em pacientes hospitalares ou de unidades ambulatoriais. Regras desenvolvidas para uso específico na atenção primária são escassas."

Metodologia Proposta:

"Estudo diagnóstico do tipo caso-controle tendo como população de referência os sintomáticos respiratórios consecutivamente atendidos, entre os anos de 2015 e 2018, em uma clínica da

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
Bairro: Manguinhos CEP: 21.041-210
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2598-2863 Fax: (21)2598-2863 E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 2.751.272

família da área programática 3.1 da cidade do Rio de Janeiro. Serão selecionados todos os casos de diagnóstico confirmado de tuberculose pulmonar em indivíduos de 15 ou mais anos de idade. Os controles serão os pacientes sintomáticos respiratórios que foram atendidos na unidade para investigação de tuberculose, cujos resultados foram negativos na cultura e/ou teste rápido molecular".

"As variáveis serão obtidas na ficha de notificação/investigação de tuberculose do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN), no prontuário eletrônico PRIME e no sistema gerenciador de ambiente laboratorial (GAL) da unidade de saúde. A extração de dados será feita por duas médicas de forma independente e mascarada. Será elaborada uma máscara de dados no programa EPIDATA para posterior análise no programa R".

Metodologia de Análise de Dados:

"A amostra será descrita segundo as variáveis sociodemográficas. Serão calculadas as frequências e proporções das variáveis categóricas sociodemográficas, clínicas e epidemiológicas segundo o diagnóstico de tuberculose pulmonar. Diferenças nas proporções serão avaliadas pelo teste qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher. Para as regras de predição clínica serão calculadas a sensibilidade e especificidade, bem como as odds ratio (OR) com seus respectivos intervalos de 95% de confiança. Modelos de regressão logística simples e múltipla serão elaborados para a derivação de uma regra de predição clínica. Para o modelo múltiplo, serão incluídas as variáveis que tiverem p-valor $<0,20$ no teste qui-quadrado de Pearson ou que forem consideradas relevantes a partir da revisão de literatura. Ao final, permanecerão no modelo as variáveis com $p < 0,05$. A qualidade do ajuste será avaliada pelo teste de Hosmer e Lemeshow. O critério de pontuação das variáveis poderá considerar as estimativas dos coeficientes beta da regressão, entre outras sugestões disponíveis na literatura".

Tamanho da amostra: 155

Objetivo da Pesquisa:

Segundo pesquisadora:

Objetivo Primário:

Avaliar a acurácia diagnóstica de regras de predição clínica para tuberculose pulmonar em pacientes sintomáticos respiratórios 15 anos para uso em uma unidade de atenção primária.

Objetivo Secundário:

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.041-210

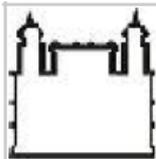
UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2598-2863

Fax: (21)2598-2863

E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 2.751.272

1. Avaliar acurácia de sinais e sintomas clínicos e laboratoriais em uma amostra de pacientes sintomáticos respiratórios de uma clínica da família no município do Rio de Janeiro. 2. Derivar regra de predição clínica para rastreio de tuberculose pulmonar em uma clínica da família no município do Rio de Janeiro. 3. Validar as regras de predição clínica encontradas que foram desenvolvidas no Brasil e as regras que foram desenvolvidas em locais de alta incidência de TB, por Solari et al (2008), Sotto et al (2008) e Rangaka et al (2012).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo pesquisadora:

Riscos:

Riscos referentes à utilização de dados individuais de acesso restrito. Afim de evitar tais riscos, os dados serão coletados e posteriormente utilizados e divulgados de forma agregada para que os indivíduos participantes não sejam identificados, garantido a confidencialidade dos dados e privacidade dos indivíduos.

Benefícios:

Este projeto terá como benefício a identificação de regras de predição clínica para o diagnóstico e/ou suspeição precoce de tuberculose pulmonar em adultos para uso na atenção primária.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

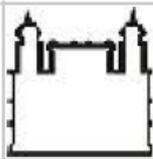
O protocolo de pesquisa apresenta todos os elementos necessários e adequados à apreciação ética e as pendências emitidas no parecer anterior foram atendidas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes documentos na Plataforma Brasil:

- Folha de Rosto gerada pela Plataforma Brasil assinada pelo pesquisador responsável, nomeada "Folha_de_Rosto_Fernanda_de_Alencar_Lopes_A.pdf", postada em 28/04/2018;
- Projeto de Pesquisa na íntegra, nomeado "Projeto_Fernanda_de_Alencar_Lopes_Modificado.pdf", postado em 18/06/2018;
- Formulário de Encaminhamento nomeado "Formularioencaminhamento_FernandaLopes.pdf", postado em 18/06/2018;
- PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1114222.pdf, postado em 28/04/2018;

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
Bairro: Manguinhos CEP: 21.041-210
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2598-2863 Fax: (21)2598-2863 E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 2.751.272

- Termo de anuência da instituição coparticipante, com inadequações, nomeado "Carta_de_Anuencia_CAP_Fernanda_de_Alencar_Lopes.PDF", postado em 28/04/2018;

- Instrumento de coleta de dados nomeado "APENCIDE_1_Ficha_de_Extracao_Dados_Fernanda_de_Alencar_Lopes_Modificado.pdf", adequado, postado em 18/06/2018; Pasta "Outros" na PB.

- TCUD assinado pelo pesquisador responsável, nomeado "TCUD_Fernanda_de_Alencar_Lopes_A.pdf", postado em 28/04/2018;

- Justificativa para ausência de TCLE, nomeado "TCLE_Justificativa_de_Ausencia_Fernanda_de_Alencar_Lopes_A_Modificado.pdf", postado em 18/06/2018.

Recomendações:

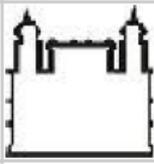
Vide "Considerações Finais a Critério do CEP".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O CEP/ENSP considera que o protocolo do projeto de pesquisa ora apresentado contempla os quesitos éticos necessários, estando apto a ser iniciado a partir da presente data de emissão deste parecer.

Obs: Projeto com Instituição Coparticipante registrada na Plataforma Brasil deverá aguardar a emissão do parecer de aprovação do respectivo CEP para que possa ser iniciado no referido campo de pesquisa.

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
Bairro: Manguinhos CEP: 21.041-210
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2598-2863 Fax: (21)2598-2863 E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 2.751.272

Para elaboração deste parecer, as pendências emitidas no parecer consubstanciado número 2.703.965, de 10/06/2018, forma analisadas conforme abaixo:

1. No documento "Apendice_1_Ficha_de_Extracao_de_Dados_Fernanda_de_Alencar_Lopes.pdf" há campo para identificação do participante. O CEP/ENSP esclarece que as informações que identificam os participantes devem ser registradas à parte, se necessário, inserindo-se no instrumento apenas um código que permita associá-lo a esses registros. Este cuidado constituir-se-á em mais uma estratégia de proteção ao sigilo e anonimato desses participantes. Adequar.

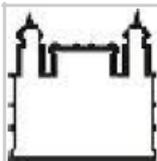
RESPOSTA DA PESQUISADORA: "Foram retiradas da ficha de extração de dados as variáveis de identificação dos participantes, como nome e número de prontuário. Estas informações serão mantidas em arquivo separado e criptografado apenas para verificação de inconsistências, conforme consta nos métodos (página 30): "Será gerado um código aleatório a ser registrado na ficha de extração de dados. Será elaborada uma listagem vinculando este código com nome e prontuário do paciente para verificação de possíveis inconsistências. Esta listagem será digitada em planilha excell, criptografada com senha de acesso restrito ao investigador principal, que é médica assistente da unidade de saúde."

ANÁLISE DO CEP: PENDÊNCIA ATENDIDA

2. A justificativa apresentada para a dispensa do TCLE é insuficiente, referindo-se à não abordar pessoalmente os participantes da pesquisa, pois a coleta de dados será realizada em prontuário eletrônico. No entanto, o item 3 da Carta Circular n°. 039/2011 da CONEP explicita que "os dados do prontuário são de propriedade única e exclusiva do próprio sujeito, que forneceu tais informações em uma relação de confidencialidade entre médico e paciente, para realização do seu tratamento e cuidado médicos, e não para utilização de tais dados em pesquisas". Adequar.

RESPOSTA DA PESQUISADORA: "Foi elaborada uma nova justificativa para a ausência de TCLE, baseada nos seguintes argumentos: estudo observacional, retrospectivo, de natureza não intervencionista, sem alterações da rotina do atendimento, sem adição de danos aos participantes, com extração de dados de forma anônima pela médica assistente, todos os envolvidos na extração, manejo e análise dos dados assinarão o TCUD, comprometendo-se com o sigilo e

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
Bairro: Manguinhos CEP: 21.041-210
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2598-2863 Fax: (21)2598-2863 E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 2.751.272

confidencialidade das informações e os resultados serão divulgados de forma anônima e agregada.

O item aspectos éticos foi revisto e o texto alterado para:

“Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, que utilizará dados secundários obtidos nos registros clínicos e laboratoriais dos prontuários eletrônicos dos pacientes atendidos entre 2015 e 2018, presentes em prontuários médicos e sistemas de informação institucionais disponíveis na instituição, sem utilização de material biológico. Não envolverá intervenções clínicas ou de outra natureza, sem alterações ou influência na rotina de diagnóstico ou tratamento dos participantes da pesquisa e, portanto, sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos.

A extração de dados será feita pelo médico assistente da Unidade de Saúde, somente após a submissão e aprovação por comitê de ética em pesquisa. A listagem com informações de nome e número de prontuário será armazenada em arquivo criptografado e ficará sob a guarda e sigilo do investigador principal, para verificação de possíveis inconsistências na informação. Estas informações ficarão armazenadas somente até a finalização da pesquisa. Os resultados decorrentes desta pesquisa serão divulgados de forma agregada e anônima para preservar o sigilo dos participantes.

O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no estudo acima citado assinarão o TCUD, comprometendo-se, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes deste, apenas para os fins descritos e a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Res. CNS N° 466/12, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados.”

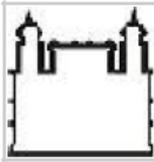
ANÁLISE DO CEP: PENDÊNCIA ATENDIDA

3. Em pesquisas cujos dados sejam armazenados em bancos, deve ser esclarecido o prazo de armazenamento. Adequar.

RESPOSTA DA PESQUISADORA: “Foi inserida a seguinte frase no item “Aspectos Éticos” (página 33): “Será elaborado um banco de dados anônimo, que será armazenado até a finalização da pesquisa e divulgação dos resultados.”

ANÁLISE DO CEP: PENDÊNCIA ATENDIDA, a resposta da pesquisadora está de acordo com a guarda máxima recomendada de 5 anos.

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
Bairro: Manguinhos CEP: 21.041-210
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2598-2863 Fax: (21)2598-2863 E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 2.751.272

Considerações Finais a critério do CEP:

ATENÇÃO:

(A)***CASO OCORRA ALGUMA ALTERAÇÃO NO FINANCIAMENTO DO PROJETO ORA APRESENTADO (ALTERAÇÃO DE PATROCINADOR, COPATROCÍNIO, MODIFICAÇÃO NO ORÇAMENTO), O PESQUISADOR TEM A RESPONSABILIDADE DE SUBMETTER UMA EMENDA AO CEP SOLICITANDO AS ALTERAÇÕES NECESSÁRIAS. A NOVA FOLHA DE ROSTO A SER GERADA DEVERÁ SER ASSINADA NOS CAMPOS PERTINENTES E A VIA ORIGINAL DEVERÁ SER ENTREGUE NO CEP. ATENTAR PARA A NECESSIDADE DE ATUALIZAÇÃO DO CRONOGRAMA DA PESQUISA.

(B)***CASO O PROJETO SEJA CONCORRENTE DE EDITAL, SOLICITA-SE ENCAMINHAR AO CEP, PELA PLATAFORMA BRASIL, COMO NOTIFICAÇÃO, O COMPROVANTE DE APROVAÇÃO. PARA ESTES CASOS, A LIBERAÇÃO PARA O INÍCIO DO TRABALHO DE CAMPO (COLETA DE DADOS, ABORDAGEM DE POSSÍVEIS PARTICIPANTES ETC.) ESTÁ CONDICIONADA À APRESENTAÇÃO DA FOLHA DE ROSTO, ASSINADA PELO PATROCINADOR, EM ATÉ 15 (QUINZE) DIAS APÓS A DIVULGAÇÃO DO RESULTADO DO EDITAL AO QUAL O PROJETO FOI SUBMETIDO.***

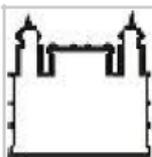
(C)***PARA CASOS DE ATENDIMENTO SIMULTÂNEO DAS EXIGÊNCIAS (A) E (B), ENCAMINHAR SOMENTE A EMENDA.

Verifique o cumprimento das observações a seguir:

1* Em atendimento a Resolução CNS nº 466/2012, cabe ao pesquisador responsável pelo presente estudo elaborar e apresentar ao CEP RELATÓRIOS PARCIAIS (semestrais) e FINAL. Os relatórios compreendem meio de acompanhamento pelos CEP, assim como outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa. O relatório deve ser enviado pela Plataforma Brasil em forma de "notificação". Os modelos de relatórios (parciais e final) que devem ser utilizados encontram-se disponíveis na homepage do CEP/ENSP (www.ensp.fiocruz.br/etica).

2* Qualquer necessidade de modificação no curso do projeto deverá ser submetida à apreciação do CEP, como EMENDA. Deve-se aguardar parecer favorável do CEP antes de efetuar a/s

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
Bairro: Manguinhos CEP: 21.041-210
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2598-2863 Fax: (21)2598-2863 E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 2.751.272

modificação/ões.

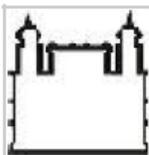
3* Justificar fundamentadamente, caso haja necessidade de interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

4* O Comitê de Ética em Pesquisa não analisa aspectos referentes a direitos de propriedade intelectual e ao uso de criações protegidas por esses direitos. Recomenda-se que qualquer consulta que envolva matéria de propriedade intelectual seja encaminhada diretamente pelo pesquisador ao Núcleo de Inovação Tecnológica da Unidade.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	FolhaderostoFernandaAlencarLopes.pdf	03/07/2018 13:25:44	Jennifer Braathen Salgueiro	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1114222.pdf	18/06/2018 23:07:28		Aceito
Outros	Formulario_Resp_Pend_Parecer_2703965.pdf	18/06/2018 23:06:25	FERNANDA DE ALENCAR LOPES	Aceito
Outros	APENCIDE_1_Ficha_de_Extracao_Dados_Fernanda_de_Alencar_Lopes_Modificado.pdf	18/06/2018 23:02:41	FERNANDA DE ALENCAR LOPES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Justificativa_de_Ausencia_Fernanda_de_Alencar_Lopes_A_Modificado.pdf	18/06/2018 23:01:42	FERNANDA DE ALENCAR LOPES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Fernanda_de_Alencar_Lopes_Modificado.pdf	18/06/2018 22:30:00	FERNANDA DE ALENCAR LOPES	Aceito
Outros	Formularioencaminhamento_FernandaLopes.pdf	07/05/2018 09:36:04	MARIA EMILIA DUARTE DE OLIVEIRA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_Fernanda_de_Alencar_Lopes_A.pdf	28/04/2018 00:44:28	FERNANDA DE ALENCAR LOPES	Aceito
Outros	TCUD_Fernanda_de_Alencar_Lopes_A.pdf	28/04/2018 00:43:55	FERNANDA DE ALENCAR LOPES	Aceito

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
Bairro: Manguinhos CEP: 21.041-210
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2598-2863 Fax: (21)2598-2863 E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SERGIO AROUCA -
ENSP/ FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 2.751.272

Outros	Carta_de_Anuencia_CAP_Fernanda_de Alencar_Lopes.PDF	28/04/2018 00:08:27	FERNANDA DE ALENCAR LOPES	Aceito
--------	--	------------------------	------------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 03 de Julho de 2018

Assinado por:
Jennifer Braathen Salgueiro
(Coordenador)

ANEXO 10 – PARECER COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO

SECRETARIA MUNICIPAL DE
SAÚDE DO RIO DE JANEIRO -
SMS/RJ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de regras de predição clínica para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em adultos na atenção primária

Pesquisador: FERNANDA DE ALENCAR LOPES

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 89048518.7.3001.5279

Instituição Proponente: RIO DE JANEIRO SEC MUNICIPAL DE SAUDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.915.183

Apresentação do Projeto:

1. Análise de pendências emitidas no Parecer Consubstanciado nº 2.850.221 datado de 28 de agosto de 2018 pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (CEP/SMS-RJ).
2. Análise de pendências emitidas no Parecer Consubstanciado nº 2.774.242 datado de 17 de julho de 2018 pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (CEP/SMS-RJ).
3. Projeto de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia em Saúde Pública da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP), da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) com orientação da Dr.^a Yara Hahr Marques Hokerberg (orientadora) e pela Dr.^a Sonia Regina Lambert Passos (coorientadora). Segundo o Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca - ENSP/ FIOCRUZ o projeto foi qualificado em 26/03/2018.
4. Apresentou Parecer Consubstanciado nº 2.751.272 datado de 03 de julho de 2018 (aprovação) do Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca - ENSP/ FIOCRUZ.
5. Temas: Tuberculose Pulmonar; Sintomático Respiratório; Regra de Predição Clínica (RPC); Atenção Primária em Saúde (APS).
6. Local da pesquisa: Clínica da Família da Coordenadoria de Saúde da Área de Planejamento 3.1 da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (SMS-RJ) - Clínica da Família Felipe

Endereço: Rua Evaristo da Veiga, 16, 4º andar

Bairro: Centro

CEP: 20.031-040

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2215-1485

E-mail: cepsms@rio.rj.gov.br

Continuação do Parecer: 2.915.183

Cardoso.

7. Estudo: Estudo observacional (tipo caso-controle), de validação diagnóstica de regra de predição clínica (RPC). Segundo as pesquisadoras as regras de predição clínica são uma das ferramentas disponíveis para o diagnóstico precoce e rastreamento da tuberculose pulmonar. No Brasil, o uso desse tipo de ferramenta ainda é limitado, principalmente em adultos.
8. Participantes da pesquisa: A população de referência será todos os casos de diagnóstico confirmado de tuberculose pulmonar em indivíduos de 15 ou mais anos de idade. Os controles serão os pacientes sintomáticos respiratórios que foram atendidos na unidade para investigação de tuberculose, cujos resultados foram negativos na cultura e/ou teste rápido molecular. Entre os anos de 2015 e 2018, em uma Clínica da Família.
9. Estratégias Metodológicas (métodos/técnicas/instrumentos): Serão utilizados dados secundários obtidos dos (1) prontuários eletrônicos, (2) Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e (3) Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL), de indivíduos sintomáticos respiratórios atendidos na Clínica da Família Felipe Cardoso, no período de 01/01/2015 a 31/05/2018.

Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos foram copiados do Projeto Detalhado (Projeto_Fernanda_de_Alencar_Lopes_Modificado2.pdf – postagem em 08/08/2018) e do e Projeto_Fernanda_de_Alencar_Lopes_Modificado3.pdf – postagem em 05/09/2018).

Objetivo Primário/Geral: Avaliar a acurácia diagnóstica de regras de predição clínica para tuberculose pulmonar em pacientes sintomáticos respiratórios 15 anos para uso em uma unidade de atenção primária.

Objetivos Específicos:

1. Avaliar acurácia de sinais e sintomas clínicos e laboratoriais em uma amostra de pacientes sintomáticos respiratórios de uma clínica da família no município do Rio de Janeiro.
2. Derivar regra de predição clínica para rastreamento de tuberculose pulmonar em uma clínica da família no município do Rio de Janeiro.
3. Validar as regras de predição clínica encontradas que foram desenvolvidas no Brasil e aquelas desenvolvidas em locais de alta incidência de TB.

Endereço: Rua Evaristo da Veiga, 16, 4º andar

Bairro: Centro

CEP: 20.031-040

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2215-1485

E-mail: cepsms@rio.rj.gov.br

Continuação do Parecer: 2.915.183

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

1. As considerações sobre os riscos e benefícios são imprescindíveis na análise ética.
2. Os riscos foram apresentados de forma genérica – No documento Informações Básicas do Projeto (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1114222.pdf – postagem 18/06/2018) foi descrito que os “Riscos referentes à utilização de dados individuais de acesso restrito. Afim de evitar tais riscos, os dados serão coletados e posteriormente utilizados e divulgados de forma agregada para que os indivíduos participantes não sejam identificados, garantido a confidencialidade dos dados e privacidade dos indivíduos”.
3. É um tipo de estudo que envolve riscos. Ressalta-se o fato de que os riscos não são exclusivamente de dimensão física. Devem ser analisadas possibilidades também de danos psíquico, moral, intelectual, social, cultural, espiritual ao ser humano, individual ou coletivo em qualquer fase da pesquisa e dela decorrente (Resolução 466/2012).
4. Em estudo de caso-controle a definição precisa de quem é considerado um “caso” é imprescindível. Porém pode ocorrer um possível risco de uma seleção inadequada que poderá influenciar substancialmente nos resultados. A pesquisadora deve apresentar as ponderações sobre riscos, tanto conhecidos como potenciais, individuais ou coletivos, comprometendo-se com o máximo de benefícios e o mínimo de danos/ riscos e garantindo que danos previsíveis serão evitados. Além de apresentar as providências para minimizar possíveis riscos.
5. Em uso de dados secundários (neste contexto do estudo): prontuários eletrônicos; Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN); Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) e Livro de Registro de Pacientes e Acompanhamento de Tratamento de Casos de Tuberculose (conhecido como “Livro Verde”) podem apresentar riscos indiretos. As fontes selecionadas são dependentes da alimentação e atualização, pelos órgãos responsáveis pelas informações. Pode haver a ocorrência de erros em dados secundários relativos, por exemplo de acurácia e precisão que poderia causar distorções na qualidade de registros dos dados e conseqüentemente nos resultados da pesquisa. A pesquisadora deve apresentar as providências para minimizar possíveis riscos.
6. Assistência ao participante da pesquisa: O pesquisador e as instituições e/ou organizações envolvidas nas diferentes fases da pesquisa devem proporcionar assistência imediata, bem como responsabilizarem-se pela assistência integral aos participantes da pesquisa no que se refere às complicações e danos decorrentes da pesquisa”. Embora seja uma pesquisa que envolve bacos de dados, uma possível ocorrência de identificação de inadequações ou equívocos no diagnóstico ou tratamento dos pacientes participantes da pesquisa observados no levantamento dos dados

Endereço: Rua Evaristo da Veiga, 16, 4º andar

Bairro: Centro

CEP: 20.031-040

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2215-1485

E-mail: cepsms@rio.rj.gov.br

Continuação do Parecer: 2.915.183

secundários poderá ocorrer. Solicitamos a pesquisadora explicitar como irá assegurar aos participantes da pesquisa assistência imediata e/ou de assistência integral, isto é, aquela prestada para atender complicações e danos decorrentes, direta ou indiretamente, da pesquisa. em relação ao acompanhamento.

7. Situação: PENDÊNCIA ATENDIDA – as justificativas e considerações foram apresentadas no documento (Resp_Pendencias_Parecer_2774242_SMSRJ.pdf – postagem em 08/082018).

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

1. A tuberculose apesar de ser uma das doenças infecciosas mais antigas e conhecida permanece como um dos principais agravos à saúde a ser enfrentado em âmbito global.
2. A pesquisa apresenta como um recorte do tema tuberculose, a identificação de regras de predição clínica para o diagnóstico e suspeição precoce de tuberculose pulmonar em adultos para uso na Atenção Primária. As pesquisas que envolvem o diagnóstico de tuberculose são de interesse estratégico para o SUS.
3. Além disso, aponta a Epidemiologia estreitamente incorporada às políticas, programas e serviço público de saúde no âmbito da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (SMS-RJ).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

FOLHA DE ROSTO: Foi a apresentada a Folha de Rosto da Plataforma Brasil (FolhaderostoFernandaAlencarLopes.pdf - postagem em 03/07/2018) com assinatura e dados completos do pesquisador e da instituição proponente. Situação: SEM PENDÊNCIA.

PROJETO DETALHADO: As modificações foram reapresentadas nos seguintes documentos do Projeto Detalhado (Projeto_Fernanda_de_Alencar_Lopes_Modificado2.pdf - postagem em 08/08/2018) e Projeto_Fernanda_de_Alencar_Lopes_Modificado3.pdf – postagem em 05/09/2018).

DESENHO DO ESTUDO: No desenho do estudo observacional do tipo caso-controle foram abordadas questões estatísticas preliminares, tamanho da amostra, a duração do acompanhamento e a integralidade do acompanhamento justificadas com base em fundamentação científica. Assim como, as estratégias de revisões adotada para avaliação de teste diagnóstico que é a diretriz STARD (Padrões para Relatos de Precisão de Diagnóstico) cuja finalidade da iniciativa é

Endereço: Rua Evaristo da Veiga, 16, 4º andar

Bairro: Centro

CEP: 20.031-040

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2215-1485

E-mail: cepsms@rio.rj.gov.br

Continuação do Parecer: 2.915.183

melhorar a qualidade dos relatos sobre estudos de diagnóstico. Para a derivação e validação de regras de predição clínica foi escolhido o TRIPOD (Relatório Transparente de um modelo de predição multivariável para Prognóstico ou Diagnóstico Individual), visando melhorar a transparência do relatório do estudo de modelo de previsão. Apresentado a proposta de análise dos dados. Porém foram identificadas dúvidas ou inadequações que são apresentadas a seguir: DEFINIÇÃO DO “CASO” – Foi apresentado que “Serão considerados casos: os indivíduos com cultura ou teste rápido molecular (TRM) positivos para *Mycobacterium tuberculosis*. Os controles serão os pacientes sintomáticos respiratórios que foram atendidos na unidade para investigação de tuberculose, cujos resultados foram negativos na cultura e/ou TRM. Para os casos de TB com mais de uma entrada na unidade de saúde no período, como por exemplo casos de retorno após abandono, serão consideradas apenas as informações relativas à primeira entrada (como caso novo)”. É imprescindível para a apreciação ética que os critérios de inclusão e exclusão que definirão os “casos” e os “controles” sejam descritos detalhadamente. Solicitamos a pesquisadora que descreva detalhadamente os critérios de inclusão e exclusão que definirão os “casos” e os “controles” para uma melhor apreciação ética. Situação: PENDÊNCIA ATENDIDA – as justificativas e considerações foram apresentadas no documento (Resp_Pendencias_Parecer_2774242_SMSRJ.pdf – postagem em 08/082018).

PRONTUÁRIO ELETRÔNICO PRIME (Uso de dados de prontuários para fins de pesquisa):

- a. Considerando a legislação vigente sobre acesso e segurança da informação e as determinações sobre o uso de dados de prontuários para fins de pesquisa da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/Conselho Nacional de Saúde (CNS)/Ministério da Saúde (MS) - “os dados do prontuário são de propriedade única e exclusiva do próprio sujeito, que forneceu tais informações em uma relação de confidencialidade entre médico e paciente, para realização do seu tratamento e cuidado médicos, e não para utilização de tais dados em pesquisas. Dessa forma, no que se refere ao uso e acesso aos prontuários, a CONEP/CNS/MS alerta no sentido de obediência às disposições éticas e legais brasileiras”.
- b. Para a obtenção de dados do participante de pesquisa, mesmo em prontuários, faz-se necessário o preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Termo de Assentimento (quando for o caso) pelos participantes da pesquisa. Conforme disposto na Resolução CNS 466/2012, item IV.
- c. Caso não seja possível a obtenção de todos os TCLE individuais dos participantes da pesquisa (como por exemplo, pacientes que não seja possível o contato ou falecidos). Será

Endereço: Rua Evaristo da Veiga, 16, 4º andar

Bairro: Centro

CEP: 20.031-040

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2215-1485

E-mail: cepsms@rio.rj.gov.br

SECRETARIA MUNICIPAL DE
SAÚDE DO RIO DE JANEIRO -
SMS/RJ



Continuação do Parecer: 2.915.183

utilizado um Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD), a ser preenchido por todos os pesquisadores e colaboradores envolvidos na pesquisa.

d. Os pesquisadores ou colaboradores, terão compromisso com a privacidade e a confidencialidade dos dados utilizados, preservando integralmente o anonimato dos pacientes.

e. A dispensa do consentimento individual é algo excepcional. É uma situação de exceção, que não dispensa a autorização da instituição guardiã da informação, no caso a SMS-RJ.

f. Os dados obtidos somente poderão ser utilizados para o projeto ao qual se vinculam. Todo e qualquer outro uso que venha a ser planejado deverá ser objeto de novo projeto de pesquisa, que deverá ser submetido à apreciação do CEP SMS-RJ.

g. A pesquisadora apresentou a solicitação de Isenção de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e o Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD).

h. Situação: PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA – Conforme foi mencionado no Parecer Consubstanciado nº 2.774.242 datado de 17 de julho de 2018 pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (CEP/SMS-RJ). A Carta de Anuência não substitui a autorização da direção da Unidade da Clínica da Família Dr. Fellipe Cardoso para o acesso de dados de prontuários (PRONTUÁRIO ELETRÔNICO PRIME). Solicitamos a pesquisadora que apresente ao Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (CEP/SMS-RJ) a solicitação de Autorização de acesso aos dados do prontuário eletrônico. Deve ser assinado pela direção da Clínica de Família (selecionada para o estudo), informando todas as variáveis necessárias para a pesquisa.

i. PRONTUÁRIO ELETRÔNICO PRIME (Uso de dados de prontuários para fins de pesquisa): Solicitamos a pesquisadora que apresente ao Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (CEP/SMS-RJ) a solicitação de Autorização de acesso aos dados do prontuário eletrônico. Deve ser assinado pela direção da Clínica de Família (selecionada para o estudo), informando todas as variáveis necessárias para a pesquisa. Este documento não substitui a Carta de Anuência já apresentada. Conforme foi mencionado no Parecer Consubstanciado nº 2.774.242 datado de 17 de julho de 2018 pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (CEP/SMS-RJ). A Carta de Anuência não substitui a autorização da direção da Unidade da Clínica da Família Dr. Fellipe Cardoso para o acesso de dados de prontuários (PRONTUÁRIO ELETRÔNICO PRIME). Solicitamos a pesquisadora que apresente ao Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (CEP/SMS-RJ) a solicitação de Autorização de acesso aos dados do prontuário eletrônico. Deve ser assinado pela direção da Clínica de Família (selecionada para o estudo), informando todas as

Endereço: Rua Evaristo da Veiga, 16, 4º andar

Bairro: Centro

CEP: 20.031-040

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2215-1485

E-mail: cepsms@rio.rj.gov.br

SECRETARIA MUNICIPAL DE
SAÚDE DO RIO DE JANEIRO -
SMS/RJ



Continuação do Parecer: 2.915.183

variáveis necessárias para a pesquisa. Situação: PENDÊNCIA ATENDIDA – Foi apresentado o documento [Autorizacao_Uso_Dados_Prontuario_CF_Felippe_Cardoso.pdf](#) – postagem em 05/09/2018).

BANCO DE DADOS (SINAN, GAL E LIVRO VERDE): Foram apresentados no Projeto Detalhado os bancos de dados da SMS-RJ que serão utilizados na pesquisa, são eles: o Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) na Ficha de Notificação/Investigação de Tuberculose; o Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) e o Livro de Registro de Pacientes e Acompanhamento de Tratamento de Casos de Tuberculose (conhecido como “Livro Verde”) são bancos de dados de acesso restrito. Considerando a legislação vigente sobre acesso e segurança da informação. Considerando que os dados pessoais de saúde são fornecidos pelo indivíduo aos profissionais de saúde em condições de prestação de serviços de assistência à saúde, firma-se um compromisso com a confidencialidade destes dados por parte da instituição guardiã (Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro – SMS-RJ) que os armazenam. Ao serem acessados por terceiros (neste contexto os pesquisadores), sem o consentimento do indivíduo no caso para pesquisas, poderiam ser considerados quebras de confidencialidade. Esta questão suscita no dilema entre o respeito a privacidade individual versus o benefício coletivo de uma pesquisa. Portanto toda a autorização, o detalhadamente e justificativas devem estar muito bem expressadas e embasadas em prol da eticidade da pesquisa. Solicitamos a pesquisadora que apresente ao Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (CEP/SMS-RJ), via Plataforma Brasil, os documentos de solicitação aos gestores de segurança da informação da SMS-RJ o acesso aos dados dos referidos bancos de dados descritos no projeto detalhando com as respectivas variáveis necessária ao estudo. A carta de anuência apresentada não substitui tais solicitações específicas.

Situação: PENDÊNCIA ATENDIDA – as justificativas e considerações foram apresentadas na Carta de Anuência da Gerência da Área Técnica de Doenças Pulmonares Prevalentes (GDPP) da [Carta_de_Anuencia_GDPP_Fernanda_de_Alencar_Lopes.pdf](#) – postagem em 07/08/2018).

VALIDAR AS REGRAS DE PREDIÇÃO CLÍNICA: Foi apresentado no Projeto Detalhado um dos objetivos específicos - “Validar as regras de predição clínica encontradas que foram desenvolvidas no Brasil e aquelas desenvolvidas em locais de alta incidência de TB”. É uma parte complexa que envolve um conjunto de etapas de validação de testes como este. Contudo não foi apresentado o detalhamento no desenho de estudo das etapas metodológicas que serão utilizadas para

Endereço: Rua Evaristo da Veiga, 16, 4º andar

Bairro: Centro

CEP: 20.031-040

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2215-1485

E-mail: cepsms@rio.rj.gov.br

Continuação do Parecer: 2.915.183

responder a esta determinada questão, implicando, assim, na indefinição de certas características básicas do estudo. Solicitamos a pesquisadora explicitar detalhadamente a estratégia metodológica que será adotada para validar as regras de predição clínica e conseqüentemente atingir o objetivo proposto. Situação: PENDÊNCIA ATENDIDA – explicações foram apresentadas no documento (Resp_Pendencias_Parecer_2774242_SMSRJ.pdf – postagem em 08/082018).

CARTA DE APRESENTAÇÃO DOS ORIENTADORES: Não foi apresentada a carta de apresentação dos orientadores. Solicitamos a pesquisadora anexar na plataforma Brasil, a referida carta. Em papel timbrado da Instituição, incluindo cargo e vínculo do orientador. Situação: PENDÊNCIA ATENDIDA – a carta de apresentação dos orientadores foi apresentada no documento Carta_Apresentacao_Orientadores_Fernanda_de_Lopes.pdf – postagem em 07/08/2018).

CARTA DE ANUÊNCIA: Foi apresentada a Carta de Anuência da CAP 3.1 com assinatura e dados completos. Situação: SEM PENDÊNCIA.

PARECER CONSUBSTANCIADO DE OUTRO CEP: Foi apresentado o Parecer Consubstanciado nº 2.751.272 datado de 03 de julho de 2018 (aprovação) do Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca - ENSP/ FIOCRUZ. Situação: SEM PENDÊNCIA.

ISENÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE): Foi apresentado o documento de solicitação de isenção de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE_Justificativa_de_Ausencia_Fernanda_de_Alencar_Lopes_A_Modificado.pdf – postagem em 18/06/2018). Situação: SEM PENDÊNCIA.

TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS (TCUD): Foi apresentado o TCUD por meio do documento (TCUD_Fernanda_de_Alencar_Lopes_A.pdf - postagem em 28/04/2018). Situação: SEM PENDÊNCIA.

ROTEIRO DE COLETA DE DADOS (Ficha de Extração de Dados): Foi apresentado no documento do Projeto Detalhado da Ficha de Extração de Dados/ Apêndice 1 (APÊNCIDE_1_Ficha_de_Extracao_Dados_Fernanda_de_Alencar_Lopes_Modificado.pdf - postagem em 18/06/2018). O mesmo apresenta os cuidados de não identificação do participante da

Endereço: Rua Evaristo da Veiga, 16, 4º andar

Bairro: Centro

CEP: 20.031-040

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2215-1485

E-mail: cepsms@rio.rj.gov.br

SECRETARIA MUNICIPAL DE
SAÚDE DO RIO DE JANEIRO -
SMS/RJ



Continuação do Parecer: 2.915.183

pesquisa. No projeto detalhado foi informado que “A extração de dados será feita pela médica assistente da Unidade de Saúde e de forma anônima. Será gerado um código aleatório a ser registrado na ficha de extração de dados. Será elaborada uma listagem vinculando este código com nome e prontuário do paciente para verificação de possíveis inconsistências”. Entretanto gerou uma dúvida: A extração dos dados somente será dos prontuários ou de todos os bancos de dados referidos na pesquisa? E quais os cuidados que serão tomados sem comprometer os resultados da pesquisa?

Situação: PENDÊNCIA ATENDIDA – Embora as explicações dadas pela pesquisadora apenas foram de reafirmação e com as mesmas explicações descritas anteriormente as dúvidas e que persistiram. Diante deste fato foi feita uma releitura do Projeto Detalhado para a análise ética das pendências. O teor do documento Projeto Detalhado sugere que a extração de dados será realizada manualmente pelo médico assistente da Unidade, dos prontuários eletrônicos, do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e do Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL). Sem linkage de bancos de dados. Posteriormente serão digitados em um banco de dados criado para a pesquisa. Quanto a comprometer os resultados da pesquisa, vai requerer um maior cuidado da pesquisadora, uma vez que, as fontes são dependentes da alimentação e atualização realizadas por outras pessoas que alimentam os bancos de dados pelos órgãos responsáveis pelas informações. Poderá correr erros relativos a exatidão dos dados e a correspondência dos dados ao real. Podendo causar distorções na qualidade de registros dos dados e conseqüentemente nos resultados da pesquisa.

CRONOGRAMA: O cronograma foi apresentado no documento do Projeto Detalhado. Deve apontar o início do estudo em data compatível com a tramitação do protocolo nos Comitês de Ética. Solicitamos a pesquisadora refazer o cronograma seguindo as orientações da Norma operacional CNS nº 001/2013 e a coleta de dados iniciando dois (02) meses após a submissão do Projeto no Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (CEP/SMS-RJ). Situação: PENDÊNCIA ATENDIDA – Foi apresentado o documento do cronograma refeito (Cronograma_Fernanda_de_Alencar_Lopes.pdf – postagem em 08/08/2018).

ORÇAMENTO: É um documento de apresentação obrigatória. Apenas consta um texto com informações referentes a orçamento no Projeto Detalhado. De acordo com a Norma Operacional CNS nº 001 de 2013 – “Todas as pesquisas em qualquer área do conhecimento devem conter: (...) orçamento financeiro: detalhar os recursos, fontes e destinação”. Deverá ser previsto todos os

Endereço: Rua Evaristo da Veiga, 16, 4º andar

Bairro: Centro

CEP: 20.031-040

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2215-1485

E-mail: cepsms@rio.rj.gov.br

SECRETARIA MUNICIPAL DE
SAÚDE DO RIO DE JANEIRO -
SMS/RJ



Continuação do Parecer: 2.915.183

custos necessários ao desenvolvimento da pesquisa. Recomenda-se que o detalhamento das despesas previstas: Material de consumo (por exemplo: papel, toner, cartuchos, etc.); Material permanente (por exemplo: gravador para entrevistas, impressoras, etc.); Diárias e despesas com alimentação, passagens, locomoção; Serviços de terceiros (por exemplo: impressão de cópias, encadernação, traduções, revisor de textos, etc.); Passagens (por exemplo: deslocamento terrestres e aéreos, etc.). Além disso, se informar fonte de cada uma das despesas: financiamento próprio do pesquisador ou a agência de fomento, patrocínio privado, outros; ou mista com ambas as situações. Solicitamos a pesquisadora apresentar o orçamento detalhado. Situação: PENDÊNCIA ATENDIDA – Foi apresentado o orçamento detalhado no documento do orçamento referido (Orçamento_Fernanda_de_Alencar_Lopes_A.pdf – postagem em 08/08/2018).

DECLARAÇÃO NEGATIVA DE CUSTOS OU DECLARAÇÃO DE FONTE DE FINANCIAMENTO: Deverá ser apresentado a Declaração Negativa de Custo informando que as despesas são de financiamento próprio do pesquisador ou de fonte de financiamento. Situação: PENDÊNCIA ATENDIDA – Foi apresentada a declaração negativa de custos no documento (Declaracao_Negativa_Custos_Fernanda_de_Alencar.pdf – postagem em 08/08/2018).

CURRÍCULO DE TODOS OS PESQUISADORES ENVOLVIDOS NO PROJETO DE PESQUISA: Foi apresentado o currículo da pesquisadora principal Fernanda de Alencar Lopes. Entretanto falta incluir os currículos de: Dr.^a Yara Hahr Marques Hokerberg (orientadora); Dr.^a Sonia Regina Lambert Passos (coorientadora) e Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira. Situação: PENDÊNCIA ATENDIDA – Foram apresentados os currículos da Dr.^a Yara Hahr Marques Hokerberg (orientadora); Dr.^a Sonia Regina Lambert Passos (coorientadora) e Dr.^a Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira (estatística).

Recomendações:

Recomenda-se no cronograma corrigir as seguintes datas: Dezembro-Janeiro/2018 (Interpretação dos Resultados; Revisão Bibliográfica) e Janeiro-Fevereiro/2018 (Redação de Manuscrito; Revisão Bibliográfica). Recomendação atendida com as devidas correções e apresentadas no documento (Cronograma_Fernanda_de_Alencar_Lopes_Modificado.pdf – postagem em 05/09/2018).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Na apreciação ética das pendências emitidas no Parecer Consubstanciado nº 2.850.221 datado de 28 de agosto de 2018 pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde do Rio

Endereço: Rua Evaristo da Veiga, 16, 4º andar

Bairro: Centro

CEP: 20.031-040

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2215-1485

E-mail: cepsms@rio.rj.gov.br

SECRETARIA MUNICIPAL DE
SAÚDE DO RIO DE JANEIRO -
SMS/RJ



Continuação do Parecer: 2.915.183

de Janeiro (CEP/SMS-RJ) foi considerado aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

1. Caso ocorra modificações do projeto original o pesquisador principal deverá apresentar juntamente com as justificativas uma emenda ao Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (CEP/SMS-RJ) para uma reanálise do projeto. Assim como, caso ocorra extensão (proposta de prorrogação ou continuidade) da pesquisa deverá também ser apresentado ao CEP/SMS-RJ para uma reanálise do projeto.
2. Caso ocorra a suspensão de pesquisa os motivos deverão ser explicitados e comunicados ao CEP/SMS-RJ.
3. No encerramento da pesquisa, o pesquisador principal deverá elaborar e apresentar o relatório final ao CEP/SMS-RJ a contar da data de sua aprovação (item XI.2.d. da Resolução CNS/MS Nº 466 de 12 de dezembro de 2012).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1172846.pdf	05/09/2018 11:39:30		Aceito
Outros	Autorizacao_Uso_Dados_Prontuario_CF_Felippe_Cardoso.pdf	05/09/2018 11:37:24	FERNANDA DE ALENCAR LOPES	Aceito
Outros	Resp_Pendencias_Parecer_2850221_SMSRJ.pdf	05/09/2018 11:34:43	FERNANDA DE ALENCAR LOPES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Fernanda_de_Alencar_Lopes_Modificado3.pdf	05/09/2018 11:33:51	FERNANDA DE ALENCAR LOPES	Aceito
Cronograma	Cronograma_Fernanda_de_Alencar_Lopes_Modificado.pdf	05/09/2018 11:31:28	FERNANDA DE ALENCAR LOPES	Aceito
Outros	Declaracao_Negativa_Custos_Fernanda_de_Alencar.pdf	08/08/2018 12:55:30	FERNANDA DE ALENCAR LOPES	Aceito
Outros	Resp_Pendencias_Parecer_2774242_SMSRJ.pdf	08/08/2018 12:54:48	FERNANDA DE ALENCAR LOPES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Fernanda_de_Alencar_Lopes_Modificado2.pdf	08/08/2018 12:52:03	FERNANDA DE ALENCAR LOPES	Aceito
Orçamento	Orcamento_Fernanda_de_Alencar_Lopes_A.pdf	08/08/2018 12:45:43	FERNANDA DE ALENCAR LOPES	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia_CF_Felippe_Cardoso.pdf	07/08/2018 07:12:53	FERNANDA DE ALENCAR LOPES	Aceito

Endereço: Rua Evaristo da Veiga, 16, 4º andar

Bairro: Centro

CEP: 20.031-040

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2215-1485

E-mail: cepsms@rio.rj.gov.br

SECRETARIA MUNICIPAL DE
SAÚDE DO RIO DE JANEIRO -
SMS/RJ



Continuação do Parecer: 2.915.183

Outros	Curriculo_Lattes_Raquel_de_Vasconcellos_Carvalhaes_de_Oliveira.pdf	07/08/2018 07:10:09	FERNANDA DE ALENCAR LOPES	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Sonia_Regina_Lambers_Passos.pdf	07/08/2018 07:08:52	FERNANDA DE ALENCAR LOPES	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Yara_Hahr_Marques_Hokerberg.pdf	07/08/2018 07:08:06	FERNANDA DE ALENCAR LOPES	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia_GDPP_Fernanda_de_Alencar_Lopes.pdf	07/08/2018 07:05:31	FERNANDA DE ALENCAR LOPES	Aceito
Outros	Carta_Apresentacao_Orientadores_Fernanda_de_Lopes.pdf	07/08/2018 07:04:41	FERNANDA DE ALENCAR LOPES	Aceito
Outros	FolhaderostoFernandaAlencarLopes.pdf	03/07/2018 13:25:44	Jennifer Braathen Salgueiro	Aceito
Outros	Formulario_Resp_Pend_Parecer_2703965.pdf	18/06/2018 23:06:25	FERNANDA DE ALENCAR LOPES	Aceito
Outros	APENCIDE_1_Ficha_de_Extracao_Dados_Fernanda_de_Alencar_Lopes_Modificado.pdf	18/06/2018 23:02:41	FERNANDA DE ALENCAR LOPES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Justificativa_de_Ausencia_Fernanda_de_Alencar_Lopes_A_Modificado.pdf	18/06/2018 23:01:42	FERNANDA DE ALENCAR LOPES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Fernanda_de_Alencar_Lopes_Modificado.pdf	18/06/2018 22:30:00	FERNANDA DE ALENCAR LOPES	Aceito
Outros	Formularioencaminhamento_FernandaLopes.pdf	07/05/2018 09:36:04	MARIA EMILIA DUARTE DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	TCUD_Fernanda_de_Alencar_Lopes_A.pdf	28/04/2018 00:43:55	FERNANDA DE ALENCAR LOPES	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia_CAP_Fernanda_de_Alencar_Lopes.PDF	28/04/2018 00:08:27	FERNANDA DE ALENCAR LOPES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 25 de Setembro de 2018

Assinado por:
Salesia Felipe de Oliveira
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Evaristo da Veiga, 16, 4º andar
Bairro: Centro CEP: 20.031-040
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2215-1485 E-mail: cepsms@rio.rj.gov.br