UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA

FERNANDO MORELLI CALIXTO

**Valor preditivo positivo da tosse crônica para o
diagnóstico de tuberculose: Uma revisão
sistemática da literatura.**

São Paulo
2020

Fernando Morelli Calixto

Valor preditivo positivo da tosse crônica para o diagnóstico de tuberculose: Uma revisão sistemática da literatura.

Versão Revisada

Dissertação apresentada à Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Programa: Saúde Pública

Área de Concentração: Epidemiologia das doenças, dos agravos à saúde e de seus determinantes

Orientador: Prof. Dr. Fredi Alexander Diaz-Quijano

**São Paulo
2020**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação

Ficha elaborada pelo Sistema de Geração Automática a partir de dados fornecidos pelo autor
Bibliotecária da FSP/USP: Maria do Carmo Alvarez – CRB-8/4359

Morelli Calixto, Fernando

Valor preditivo positivo da tosse crônica para o diagnóstico de tuberculose: Uma revisão sistemática / Fernando Morelli Calixto; orientador Fredi Alexander Diaz Quijano. -- São Paulo, 2020.

88 p.

Dissertação (Mestrado) -- Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2020.

1. Tuberculose. 2. Tosse Crônica. 3. Revisão Sistemática. I. Diaz Quijano, Fredi Alexander, orient. II. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Fernando Morelli Calixto

Título: Valor preditivo positivo da tosse crônica para o diagnóstico de tuberculose:
Uma revisão sistemática da literatura.

Dissertação apresentada à Faculdade
de Saúde Pública da Universidade de
São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências.
Área de Concentração: Saúde Pública

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição _____
Julgamento _____ Assinatura _____

Prof. Dr. _____ Instituição _____
Julgamento _____ Assinatura _____

Prof. Dr. _____ Instituição _____
Julgamento _____ Assinatura _____

Prof. Dr. _____ Instituição _____
Julgamento _____ Assinatura _____

DEDICATÓRIA

Márcia e Rafael,
Obrigado por caminharem comigo
cada passo desta jornada.

AGRADECIMENTOS

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

Ao professor Fredi Alexander Diaz Quijano, por ter me acolhido como seu orientando, por toda paciência e dedicação, e por todo o conhecimento compartilhado. Este trabalho é fruto do esforço inesgotável que o senhor dedicou a mim e ao meu desenvolvimento.

Às professoras Maria Amélia Veras e Karina Braga Ribeiro, que desde o início da minha vida acadêmica acreditaram no meu potencial e me inspiraram a seguir me dedicando em minha jornada acadêmica. Foi através do exemplo de vocês que eu entendi a relevância da epidemiologia para a saúde pública e a construção de um futuro melhor.

Ao meu antigo chefe, dr. Nicolas, e à minha atual chefe, dra. Sheila, que foram fonte abundante de apoio nos momentos que mais precisei, me inspirando para me tornar um médico melhor e mais preocupado com o bem-estar dos pacientes.

Aos meus amigos que, apesar da minha ausência em tantos momentos, continuaram me apoiando.

Aos professores que gentilmente participaram da Banca Examinadora e muito enriqueceram o presente trabalho.

Aos colegas, professores e funcionários da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, em especial aos que tive contato dentro do departamento de Epidemiologia.

EPÍGRAFE

“Either we all live in a decent world, or nobody does”.

George Orwell.

“Review of Letters on India by Mulk Raj Anand”
Tribune (19 Mar. 1943)

RESUMO

MORELLI CALIXTO, F. Valor preditivo positivo da tosse crônica para o diagnóstico de tuberculose: Uma revisão sistemática da literatura. 2020. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa prevenível e potencialmente curável. No entanto, figura entre as dez maiores causas de mortalidade no mundo. Sua transmissão acontece através da inalação de aerossóis contendo a bactéria *Mycobacterium tuberculosis* eliminados pela via aérea, majoritariamente através da tosse de um indivíduo com a forma pulmonar da doença (que é sua forma transmissível). Por isso, a tosse é reconhecida como o sintoma mais relevante para o ciclo de transmissão, sendo utilizada como ferramenta de triagem inicial em programas de controle de tuberculose. Entretanto, a acurácia desta manifestação no diagnóstico de TB, e, portanto, sua utilidade clínica, manifestada particularmente através de seu valor preditivo positivo (VPP), pode variar amplamente dependendo do contexto onde ela é considerada. Desta forma, o presente trabalho foi conduzido através de uma revisão sistemática com o objetivo de identificar na literatura existente informações sobre o valor preditivo da tosse para a identificação de tuberculose pulmonar. Os descritores utilizados para a pesquisa incluíam termos específicos para “Tuberculose”, “Sintomas Respiratórios”, “Tosse Crônica” e “Humanos”. O teste índice foi a tosse crônica e múltiplos testes referências foram considerados (incluindo baciloscopia, cultura da bactéria, métodos moleculares, ou combinações de métodos). Os critérios de elegibilidade incluíram que o estudo avaliasse a presença de tuberculose pulmonar ativa e quantificasse a ocorrência de tosse através do número mínimo de dias para que esta fosse considerada crônica. A revisão identificou 2.289 publicações únicas que foram avaliadas, das quais 84 foram pré-selecionadas para revisão por completo e, desses, 42 publicações foram finalmente incluídas para análise. Estas publicações foram conduzidas em 22 países, dos quais 16 eram considerados como países de alta carga de tuberculose pela OMS. Os estudos utilizaram múltiplas definições para caracterizar a tosse crônica, mas a maior parte deles (75%) consideraram a definição utilizada pela OMS que é definida como durando um mínimo de 2 a 3 semanas. Entre os estudos identificados, a minoria

possuía risco baixo para vieses (16,7%). Para estes estudos, o valor preditivo positivo variou grandemente (entre 0% e 61,49%). Em destaque, a condução do estudo em ambiente hospitalar levava a um VPP com uma mediana mais elevada do que em ambientes domiciliares. Consideramos que não seria adequado realizar uma meta-análise devido a diferenças nas metodologias dos estudos, nas conduções dos desenhos, nas características dos participantes, nas características das seleções e amostragens, na gravidade de apresentação da doença, no padrão de procura por atendimentos médicos, e na avaliação da tosse ou na realização do teste confirmatório, os estudos apresentaram alta heterogeneidade.

Como conclusão, podemos citar que o VPP da tosse crônica como sintoma no rastreio de pacientes com tuberculose pulmonar apresenta alta variabilidade, a depender do contexto onde ela é considerada. Desta forma, consideramos que se justifica um levantamento específico desta estimativa em cada contexto populacional específico, para poder aplicar ou adaptar a definição de tossidor crônico como ferramenta de vigilância de TB.

Descritores: Tuberculose, Tosse Crônica, Revisão Sistemática

ABSTRACT

MORELLI CALIXTO, F. **Positive predictive value of chronic cough for the diagnosis of tuberculosis: A systematic review of the literature**. 2020. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020

Tuberculosis is a preventable and potentially curable infectious disease. However, it still appears among the ten leading causes of mortality in the world. It is transmitted through the inhalation of aerosol containing the bacteria *Mycobacterium tuberculosis* eliminated through the airway, largely by the cough of a person with the pulmonary form of the disease (the transmissible form). Due to this, coughing is recognized as the most relevant symptom for the transmission cycle of the disease and is used as an initial screening tool in several tuberculosis control programs. However, the accuracy of this manifestation for the diagnosis of TB, and therefore its clinical utility, manifested particularly through its positive predictive value (PPV), can vary widely depending on the context where it is considered. Therefore, the present study was a systematic review with the objective of identifying in the existing literature information on the predictive value of cough and on the indicators of diagnostic accuracy of this test for the identification of pulmonary tuberculosis. The descriptors used for the research included specific terms for "Tuberculosis", "Respiratory Symptoms", "Chronic Cough" and "Humans". The index test was chronic cough and multiple reference tests were considered for review (including smear exam, bacteria culture, molecular tests, or combinations of these with other methods). Eligibility criteria included articles describing active pulmonary tuberculosis and quantifying the occurrence of chronic cough. The review identified 2,289 unique publications that were evaluated, of which 84 were fully reviewed and 42 publications were included in the final review. These publications were conducted in 22 countries, of which 16 were considered as countries with a high burden of tuberculosis. The studies used multiple definitions to characterize chronic cough, but most of them (75%) considered the definition used by the WHO which is between 2 and 3 weeks. Among the studies identified, few had low risks of biases (16.7%). For these studies, the predictive value varied greatly (between 0% and 61.49%), highlighting the context where the study is included as a determinant. In particular, studies conducted in hospital environments

led to a PPV with a higher median than in domiciliary environments. Considering the different methodologies, different studies design, different characteristics of the participants, different characteristics of the sampling process, different severities of the presentation of the disease, different patterns of healthcare-seeking, and different performances of the index and reference tests, we identified a high heterogeneity of the sample. Thus, we considered it was not appropriate to conduct a meta-analysis.

In conclusion, the PPV of chronic cough as a screening tool for tuberculosis is highly variable. We consider that specific evaluations of this estimative are justified in each specific population context, in order to be able to apply or adapt the definition of chronic cough as part of the TB surveillance system.

Keywords: Tuberculosis, Chronic Cough, Systematic Review

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1: Diagrama de fluxo da revisão sistemática, construído com base na ferramenta PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (MOHER e col. 2009).	33
Figura 2: Gráfico de barras descrevendo o número absoluto de referências que consideraram a contagem de dias mencionada como o valor mínimo para a definição de tosse crônica.	36
Figura 3: Representação gráfica do julgamento do autor a respeito do risco de viés em cada domínio relevante, apresentado como porcentagens que sintetizam todos os estudos.	41
Figura 4: Representação gráfica do julgamento do autor a respeito da preocupação com aplicabilidade em cada domínio relevante, apresentado como porcentagens que sintetizam todos os estudos.	41
Figura 5: Valores preditivos positivos (VPP) obtidos a partir dos estudos identificados na revisão, categorizados pela duração mínima da tosse considerada como crônica.	48
Figura 6: Valores preditivos positivos (VPP) para a tosse com duração mínima de 14 ou menos dias para ser considerada crônica, obtidos a partir dos estudos identificados na revisão, categorizados pelo local de investigação do estudo.	49
Figura 7: Valores preditivos positivos (VPP) para a tosse com duração mínima de 15 ou mais dias para ser considerada crônica, obtidos a partir dos estudos identificados na revisão, categorizados pelo local de investigação do estudo.	49
Figura 8: Valores preditivos positivos (VPP) obtidos a partir dos estudos identificados na revisão, categorizados pelo teste de referência utilizado.	51

Figura 9: Valores preditivos positivos (VPP) obtidos a partir dos estudos identificados na revisão, categorizados pelo local de seleção dos indivíduos.51

Figura 10: Gráfico “Forest Plot” indicando a sensibilidade e a especificidade da tosse crônica, categorizado a partir do mínimo de dias utilizado como critério por cada estudo identificado na revisão sistemática. Adicionalmente, a imagem apresenta o número de verdadeiros positivos (a), falsos positivos (b), falsos negativos (c), verdadeiros negativos (d), valor preditivo negativo (VPN) e razão chances diagnóstica (DOR).....54

Figura 11: Gráfico de dispersão de todos os estudos de referência que possuíam dados para os cálculos dos índices de acurácia diagnóstica, considerando a proporção de verdadeiros positivos (ou seja, a sensibilidade) (eixo y), a proporção de falsos positivos (ou seja, 1- especificidade) (eixo x), categorizados pela duração da tosse crônica, comparados com a linha de isodesempenho..57

Tabelas e Quadros

Quadro 1: Tabela de contingência utilizada para avaliar a performance do teste diagnóstico.	28
Tabela 2: Descrição da quantidade de estudos realizados por país, classificados de acordo com a definição de alta carga pela OMS.	35
Quadro 3: Avaliação do autor com relação ao risco de viés e preocupação com a aplicabilidade, em cada domínio relevante, para todos os estudos incluídos na revisão.	40
Tabela 4: Apresentação dos diferentes resultados do Valor Preditivo Positivo para o diagnóstico da condição clínica (TB), com base no teste referência em comparação ao teste índice, encontrado pelos autores, organizados pela quantidade mínima de dias necessária para que a tosse fosse considerada crônica.	43

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
1.1 A TB e os tossidores crônicos.....	17
1.2 O diagnóstico de TB	19
2. JUSTIFICATIVA E CONTEXTUALIZAÇÃO.....	21
3. OBJETIVOS	22
4. METODOLOGIA.....	23
4.1 Condição clínica e características dos pacientes.....	23
4.2 Teste índice	24
4.3 Teste referência.....	24
4.4 Metodologia de Busca	25
4.5 Critérios de Elegibilidade	25
4.6 Critérios de Exclusão	26
4.7 Avaliando o risco de viés e a aplicabilidade do teste.....	27
4.8 Coleta e Apresentação dos dados.....	27
4.9 Limitações das revisões sistemáticas de estudos de acurácia diagnóstica	30
5. RESULTADOS	32
5.1 Seleção dos estudos	32
5.2 Descrição dos estudos incluídos	35
5.3 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos revisados.....	38
5.4 Avaliação do Valor Preditivo Positivo.....	42
5.5 Avaliação de Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Negativo e Razão de Chances Diagnóstica	52
6. DISCUSSÃO	58
6.1 Comentários sobre os resultados	58
6.2 Limitações	60
6.3 Aplicações dos resultados e relevância dos achados	60
7. CONCLUSÃO.....	62
8. REFERÊNCIAS	63
9. APÊNDICES.....	74
APÊNDICE 1 – Estratégias de seleção dos descritores utilizados para a busca em bases de dados eletrônicas	74

APÊNDICE 2 – Questões norteadoras para avaliação dos artigos de acordo com o instrumento “QUADAS-2”	76
APÊNDICE 3 – Características dos estudos selecionados para a revisão	83
APÊNDICE 4 – Relação da acurácia da tosse crônica, utilizando o espaço ROC, considerando os estudos com baixo risco de viés	87

1. INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa prevenível e potencialmente curável, mas que ainda assim figura entre as dez maiores causas de mortalidade no mundo, tendo acometido aproximadamente 10 milhões de indivíduos em 2019, com um total de 1,4 milhão de mortes para o mesmo ano (WHO, 2020). No Brasil, sua incidência reduzia-se notadamente desde o início do século, com um coeficiente que passou de 41,9 em 2001, para 34,3 casos por 100.000 em 2015 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Entretanto, desde então a incidência elevou-se novamente para 36,9 casos por 100.000, em 2019 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020), destacando que a doença ainda não se encontra sob controle no país, sendo causa relevante de morbidade. O Brasil é, inclusive, classificado pela OMS entre os 30 países com maior carga de doença no mundo (denominados em inglês “High Burden Countries”, ou “Países de Alta Carga de TB”) (WHO, 2020).

A TB é causada por uma micobactéria (*Mycobacterium tuberculosis*) que acomete primariamente os pulmões dos seres humanos (DOUCETTE e COOPER, 1988). Sua transmissão acontece através da inalação de aerossóis eliminados pela tosse, espirro, ou fala de uma pessoa com a forma pulmonar da doença (SEPKOWITZ, 1996). Uma característica importante da micobactéria causadora da TB é que ela possui uma taxa de crescimento extremamente lenta. Seu tempo de reprodução é de aproximadamente 16 horas sob condições laboratoriais perfeitas, variando grandemente no corpo humano a depender do órgão afetado. Para fins de comparação, outras bactérias como a *Eschericia Coli* demoram 20 minutos para o mesmo processo (BESTE e col, 2009). Caso a bactéria não seja eliminada do organismo pelo sistema imune inato (processo que dura entre duas e dez semanas), ela começa a se proliferar nas células de defesa dos alvéolos pulmonares, em especial os macrófagos, que por sua vez vão produzir citocinas que atraem outras células fagocitadoras. A resposta inflamatória cria uma estrutura nodular granulomatosa conhecida como granuloma tuberculoso, que mantém a bactéria em um estado prolongado de inativação na maioria dos contaminados, gerando o que se conhece por “tuberculose latente” ou “infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis*” (ILTB). Quando esta estrutura nodular não é formada ou é incapaz de conter a infecção, a

bactéria atinge o sistema linfático e circulatório, podendo espalhar-se para outros órgãos (SEPKOWITZ, 1996; ZUMLA e col, 2013).

Apenas uma minoria dos indivíduos hígidos desenvolverá a doença (entre 5 e 15%) (VYNNYCKY e FINE, 1997), porém as estimativas atuais assumem que 90% dos contatos de tuberculose serão pessoas com ILTB (WHO, 2020). Isso representa um número aproximado de 1,7 bilhões de pessoas com infecção latente por tuberculose no mundo (WHO, 2020).

Embora a doença não seja causa de morbidade nas pessoas com ILTB, estes indivíduos apresentam potencial para ativação da doença a qualquer momento, em especial caso desenvolvam algum tipo de condição que determine uma imunossupressão, como por exemplo a infecção pelo HIV, linfomas ou uso de corticosteróides (HORSBURGH e RUBIN, 2011).

Além disso, as características não biológicas das pessoas com TB merecem destaque especial, pois esta é uma infecção fortemente influenciada pelas condições sociais, atingindo de forma desproporcional pessoas de certos grupos mais vulneráveis (ESCOBAR e col, 2010). As condições que geram ou reforçam estratificações sociais impactam diretamente na forma como estas populações expõem-se à infecção, na progressão da doença latente para ativa, no tempo até diagnóstico da enfermidade, no tratamento do quadro, e na adesão à terapêutica (CDSS, 2010; HARGREAVES e col, 2011). No Brasil, características já estudadas e sabidamente associadas à transmissão, progressão, ou tratamento da doença, incluem a raça (JACOBS e col, 2019), populações indígenas (VIANA e col, 2019), taxas de desemprego (PELISSARI e col, 2018a), coinfeção pelo HIV (ROSSETO e col, 2019) superlotação de domicílios (PELISSARI e col, 2018a), uso de álcool e drogas (PELISSARI e DIAZ-QUIJANO, 2018), pobreza (HARLING e col, 2017), urbanização (HARLING e CASTRO, 2014), privação de liberdade (SACCHI e col, 2015), e barreiras ao acesso aos centros de saúde (PELISSARI e col, 2018b).

1.1 A TB e os tossidores crônicos

A forma clínica mais frequente de TB é a pulmonar, sendo a tosse reconhecidamente o sintoma mais relevante para o ciclo de transmissão da doença, ao permitir que a micobactéria aderida às vias respiratórias consiga ser expelida ao

ambiente externo (TURNER, 2019). Um único episódio de tosse gera a mesma quantidade de partículas de aerossóis (contendo a micobactéria) que 5 minutos de conversa alta e vigorosa (LOUDON e SPOHN, 1969). Acrescenta-se como agravante o fato de que, devido a lenta reprodução da micobactéria, os seus sintomas no corpo humano são insidiosos e crônicos, podendo se manifestar ao longo de semanas ou meses (TURNER e BOTHAMLEY, 2014), o que permite um extenso período de infectividade.

Por isso, compreender a dinâmica de ocorrência e distribuição da tosse crônica tem impacto direto na definição de programas adequados de vigilância e controle da TB, permitindo que a identificação precoce da doença possa interromper o ciclo de transmissão. Quando avaliamos esta cronicidade da tosse, contudo, encontramos controvérsias na duração que a define (IRWIN e col, 1998). Duas definições separadas, ambas propostas pela Academia Americana de Cirurgias Torácicas, são as mais utilizadas atualmente: uma a ser considerada em países com alta prevalência de TB e outra em países com média ou baixa prevalência de TB. A primeira define tosse crônica como aquela presente por mais de duas a três semanas (ROSEN, 2006), o que condiz com a estratégia PAL da OMS (“Practical approach to Lung Health”, em português “Abordagem Prática à Saúde Pulmonar”), que caracteriza tosse de “longa duração” como aquela presente por mais de duas semanas (WHO, 2008). A segunda define tosse crônica como aquela que dura mais de oito semanas (IRWIN e col, 2006), sendo esta definição mais utilizada em países de baixa prevalência da TB (IYER e LIM, 2013; IRWIN e MADISON, 2000), mas com uso promovido até mesmo pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia na atual diretriz de manejo de tosse crônica (2006), desde que fora do contexto de TB.

Para o Brasil, no entanto, existe também um grupo de pacientes que adquire relevância de acordo com o contexto local: os “sintomáticos respiratórios” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). Este grupo foi descrito pelo Ministério da Saúde em 2019 como composto por indivíduos que apresentem tosse por três semanas ou mais, sendo indicada a investigação da TB através de exames bacteriológicos para estes casos. Esse corte temporal precisa ser lembrado pelo seu uso consagrado em nosso país, sendo utilizado para a triagem investigativa da TB na população geral do território da estratégia de atenção primária (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

A tosse crônica, no entanto, não é exclusiva da TB, podendo ocorrer em diversas patologias, infecciosas ou não-infecciosas, pulmonares ou não pulmonares. Pensando especificamente nas causas infecciosas, que poderiam ter maior sobreposição aos sintomas da doença, temos um patógeno de particular relevância no momento atual: o SARS-CoV-2 (causador da COVID-19) que, de acordo com evidências atuais, pode causar tosse crônica em 10 a 43% dos pacientes (HUANG e col, 2020; TENFORDE e col, 2020).

1.2 O diagnóstico de TB

Considerando que a porta de entrada do bacilo no organismo é a via respiratória, os sintomas pulmonares são frequentes (DHEDA e col, 2016). Entre estes, a tosse crônica (que como vimos, pode ter mais de um valor de corte, dependendo da referência) (LEWINSOHN, 2017) acomete entre um terço e dois terços dos pacientes (LOUDON e SPOHN, 1969), e é um dos sintomas cardinais da doença.

O método padrão de diagnóstico bacteriológico para a TB, realizado na maioria dos países com grande carga da doença, ainda é a baciloscopia direta (WHO, 2013). Este método possui sensibilidade de aproximadamente 50%, com um limite técnico de identificação de aproximadamente 10^4 organismos por ml (DHEDA e col, 2016). Associado a este método, possuímos a radiografia de tórax, amplamente usada como teste de screening, mas incapaz de diferenciar a doença ativa da doença curada ou latente na grande maioria das vezes, e necessitando de uma avaliação experiente para se associar ao diagnóstico da doença (DALEY e col, 2011).

O teste considerado padrão ouro para o diagnóstico bacteriológico da doença é a cultura da secreção pulmonar, um teste mais sensível, mas mais caro e com necessidade de uma rede de apoio maior (pelo longo tempo até seu resultado). A sensibilidade do método é de 80%, a especificidade é de 98%, com um limite técnico para detecção de aproximadamente 10 bacilos por ml; os resultados desse exame, no entanto, podem demorar de 3 a 8 semanas para serem confirmados devido ao longo período de multiplicação da bactéria (DHEDA e col, 2016).

Com o avanço das técnicas de detecção molecular de patógenos, novos testes se popularizam no contexto da TB. Cabe destacar os testes de amplificação de ácido nucléico (do inglês, “nucleic acid amplification tests”, ou NAAT), como o Gene Xpert

MTB/RIF, um teste comercialmente disponível, endossado pela OMS. Para este teste, a sensibilidade é de 89% em amostras de baciloscopia direta positivas e 67% em amostras de baciloscopia negativa, com nível de detecção no escarro de 150 organismos por ml. (DHEDA e col, 2016).

Embora a TB seja uma doença conhecida pelos profissionais da área da saúde, o seu diagnóstico não é fácil ou inequívoco. Mesmo com estas ferramentas diagnósticas disponíveis, a capacidade mundial de realizar o diagnóstico de forma correta é considerada subótima (estimada pela OMS em torno de 64% em 2013) (DHEDA e col, 2016).

2. JUSTIFICATIVA E CONTEXTUALIZAÇÃO

Compreendendo a relevância do controle da tuberculose para o cenário brasileiro, e compreendendo que sua triagem na vigilância ativa é iniciada essencialmente através da tosse definida como crônica, torna-se relevante entender sua acurácia diagnóstica para propor situações em que se maximize os efeitos desta ferramenta, sem minimizar seus benefícios. Desta forma, justifica-se avaliar a evidência disponível para conhecer o valor preditivo positivo (VPP) da tosse crônica na investigação de tuberculose pulmonar. Esse indicador fornecerá uma ideia da eficiência dessa ferramenta na triagem de pacientes que posteriormente precisarão de exames bacteriológicos, o que representa custos adicionais ao sistema de saúde, com capacidades diagnósticas variadas.

Sabe-se que entre os elementos que caracterizam um sistema de vigilância como 'bom' (CDC, 2001; CHORBA, 2001), encontramos duas características essenciais e complementares: sensibilidade e VPP. Desta forma, a escolha do VPP foi uma decisão consciente e pautada em uma reflexão sobre as diferentes características que estas medidas de acurácia representam. A sensibilidade, nesse caso, representaria a proporção de pacientes com TB que apresentam o sintoma; o VPP, por outro lado, representa a proporção de pacientes com o sintoma que possuem o diagnóstico de TB. Essa relação entre medidas, embora intimamente interconectada, têm implicações diferentes. Por isso, o VPP possui características que o favorecem na escolha de métrica para nossa avaliação. Entre estas características cabe citar o uso atual do VPP em metas operacionais, como por exemplo a definição de identificação de pacientes com TB a partir de sintomáticos respiratórios na comunidade, como proposto pelo Manual de Recomendações para o Controle de Tuberculose no Brasil, a sua aplicabilidade prática para os profissionais da assistência em saúde, e a sua factibilidade de reprodução em estudos científicos.

Assim sendo, revisou-se a literatura para identificar evidências a respeito do valor preditivo positivo da tosse crônica, com o objetivo de sumarizar esses dados.

3. OBJETIVOS

- Estimar o valor preditivo positivo da tosse crônica para o diagnóstico da tuberculose pulmonar nos diferentes contextos possíveis;
- Estimar, quando disponível, as demais medidas de acurácia diagnóstica da tosse crônica para o diagnóstico de tuberculose, como sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e razão de chances diagnósticas.

4. METODOLOGIA

Para atingir o objetivo principal, realizou-se uma revisão sistemática de estudos de acurácia diagnóstica, conforme diretrizes metodológicas internacionais (DEEKS e col, 2013) e nacionais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014) vigentes. O protocolo metodológico para a condução de uma revisão sistemática, diferentemente de uma revisão tradicional, permite a transparência e reprodutibilidade, garantindo boas práticas científicas, com objetivos claramente definidos, critérios de elegibilidade pré-definidos, uma metodologia registrada de forma explícita e facilmente reproduzível, uma pesquisa sistemática que consiga identificar todos os estudos que cumpram os critérios de elegibilidade, uma avaliação da validade dos achados de cada estudo, e uma apresentação sistemática com síntese das características e achados dos estudos incluídos (CHANDLER e col, 2017).

Em uma revisão sistemática de acurácia diagnóstica, procura-se na literatura as características de um teste que permitem ao profissional da saúde discriminar se o indivíduo possui ou não uma doença. Isso exige que a revisão de acurácia possua alguns passos diferentes das revisões sistemáticas tradicionais, como por exemplo, a substituição do protocolo “PICO” (P: População, I: Intervenção, C: Controle, O: Desfecho – do inglês “Outcome”), pela descrição da condição clínica, das características dos pacientes, do teste índice e do teste referência (DE VET, 2008). Estes aspectos serão melhor elucidados em sequência.

Esta revisão sistemática foi registrada no banco de dados PROSPERO sob o número CRD42019117362.

4.1 Condição clínica e características dos pacientes

Como descrito anteriormente, esta revisão abordará como condição central a tuberculose, uma infecção causada pelo *M. tuberculosis*. Esta micobactéria pode acometer virtualmente todos os órgãos do corpo humano, porém, como estou avaliando a tosse crônica, a revisão atual focou-se na forma pulmonar da doença, que é a forma transmissível do quadro e a apresentação ativa mais típica da doença (WHO, 2020).

Com relação aos pacientes, múltiplas características biológicas e socioeconômicas afetam a ocorrência e transmissão da tuberculose, e estas características poderiam ter sido incluídas na revisão. No entanto, para evitar que a limitação de populações específicas acabasse reduzindo a abrangência da revisão, não foi utilizado filtro restritivo a algum grupo. Uma característica biológica que é sabidamente relevante para a ocorrência da doença é a idade do paciente, sendo as crianças mais propensas a apresentações clínicas pulmonares atípicas, com sintomas menos específicos (SCHAAF e col, 1995). Por isto, a idade da população foi uma variável coletada a partir dos artigos selecionados.

4.2 Teste índice

O teste índice é o teste que será estudado. Em nossa revisão, ele será a tosse crônica. Por se tratar de um termo com múltiplas definições na literatura, qualquer tosse qualificada como crônica por autores dos manuscritos revistos, desde que caracterizada em sua duração, foi considerada válida e registrada. Durante a apresentação de resultados, os dados serão melhor estratificados para garantir uma aproximação coerente entre os resultados.

É importante lembrar que a tosse crônica é, em muitas vezes, um sintoma subjetivo, dependente da descrição dos pacientes, e sujeito a vieses de recordação. Embora existam estratégias mais sofisticadas para a observação e quantificação da tosse (CHO e col, 2019), não houve limitação da metodologia de mensuração da tosse na presente revisão, sendo unanimemente medido através de autorrelato do entrevistado ou do relato de seu acompanhante (para crianças).

4.3 Teste referência

O teste de referência é o teste definido como padrão ouro para o diagnóstico da condição. Para a tuberculose, no entanto, é pouco factível escolher um único teste, dado que existem múltiplas possibilidades diagnósticas a depender do contexto, como já descrito anteriormente.

Desta forma, não houve limitação de teste padrão de referência na revisão, uma vez que ele tivesse sido considerado confirmatório pelos autores, cabendo uma descrição apropriada da metodologia diagnóstica na hora da apresentação dos

resultados. Se, em determinado artigo, houvesse mais de um método diagnóstico possível, a preferência era sempre dada para os métodos diagnósticos bacteriológicos.

4.4 Metodologia de Busca

A redação dos termos de pesquisa é um processo que merece atenção especial, dado que uma análise publicada por SAMPSON e MCGOWAN (2006) mostrou que 90,5% das pesquisas realizadas no PubMed/MEDLINE continham pelo menos um erro na busca (entre os mais comuns, erros de grafia, omissão de variantes, uso incorreto de operadores Booleanos, e tradução inadequada de termos de outros bancos de dados). As pesquisas devem ser genéricas o suficiente para garantir maior identificação de estudos relevantes, mas específicas o bastante para que os resultados encontrados não sejam desnecessários (EDEN e col, 2011).

Para o desenvolvimento da atual revisão, usei como termos descritores as palavras em inglês para “tuberculose”, “sintomas respiratórios”, “tosse crônica”, e “humanos”, nas bases de dados “MEDLINE”, “EMBASE” e “Scopus”. Devido as especificidades de cada base, os termos específicos foram alterados em cada diretório de pesquisa e podem ser vistos no Apêndice 1. Esse processo foi realizado sem limitação por data ou idioma; entretanto, como os descritores utilizados estão em inglês, é possível que uma limitação implícita tenha acontecido. A data da última pesquisa nestas bases aconteceu em 12/10/2020.

Além disso, foi realizado a técnica de “snowballing” para acrescentar potenciais artigos que não tenham sido identificados pelo processo tradicional de pesquisa. Este método consiste em considerar as referências citadas pelos artigos originalmente identificados, fazendo com que a extensão da pesquisa encontre novos resultados derivados da lista primária (LEFEBVRE e col, 2021)

4.5 Critérios de Elegibilidade

Foram criados dois critérios de elegibilidade que deveriam ser avaliados para garantir que os estudos respondessem de forma apropriada ao questionamento da revisão:

- Os artigos deveriam ser pesquisas originais que avaliaram, como objetivo principal ou secundário, a ocorrência de tosse crônica e tuberculose. Documentos que fossem relatos de caso, séries de casos, ou diretrizes clínicas, não cumpriam esse critério e eram excluídos da análise;
- Os artigos deveriam descrever que foi avaliada a presença de tuberculose ativa em seres humanos. Desta forma, estudos que avaliassem exclusivamente a tuberculose latente não foram incluídos, assim como aqueles que apresentavam micobacterioses em outros animais não humanos;
- Os artigos deveriam descrever a ocorrência de tosse crônica na avaliação da tuberculose. Como não existe definição padronizada para a duração que caracteriza a cronicidade da tosse, era imprescindível que o estudo quantificasse o número de dias que ele usaria para definir a tosse crônica para sua inclusão na revisão.

4.6 Critérios de Exclusão

Com a definição de todos os artigos que cumpriam os critérios de inclusão, foi realizada uma nova análise através de quatro critérios de exclusão que serviram para garantir que apenas os artigos adequados para responder à pergunta da revisão seriam avaliados:

- Foram excluídos os artigos que considerassem infecções pulmonares por outras micobactérias que não o *M. tuberculosis*;
- Foram excluídos os artigos que descrevessem a tuberculose exclusivamente em sítios não pulmonares (visto que estes pacientes tendem a apresentar sintomas clínicos mais específicos aos órgãos afetados). Foram mantidos os artigos descrevendo apresentações clínicas múltiplas, mas com pelo menos uma destas sendo pulmonar;
- Foram excluídos os artigos que incluíssem apenas pacientes com diagnóstico confirmado de tuberculose como população do estudo. Como o objetivo principal era identificar a frequência de TB entre tossidores crônicos (VPP) e não a ocorrência de tosse entre pacientes com TB (sensibilidade do sintoma), a inclusão exclusiva de pacientes com TB não permitiria a resposta da pergunta-chave da revisão.

4.7 Avaliando o risco de viés e a aplicabilidade do teste

Uma das etapas mais essenciais para garantir a reprodutibilidade do estudo é a avaliação dos riscos de vieses. GORDIS (2014) define o viés como “um erro sistemático que acontece durante o delineamento, condução, ou análise de um estudo em que os resultados apresentam uma estimativa equivocada”. Os vieses podem alterar as estimativas em ambas as direções, ocasionando tanto uma subestimação quanto uma superestimação dos valores. Eles podem também ter magnitudes diferentes, ocasionalmente com pouco impacto no resultado de uma pesquisa epidemiológica, ocasionalmente comprometendo completamente este resultado (HIGGINS e col, 2017; REITSMA e col, 2009).

Considerando tratar-se de uma revisão de acurácia diagnóstica, foi utilizada a ferramenta QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2) (WHITING e col, 2011) que, através de questões norteadoras, permite avaliar os quatro domínios: “seleção do paciente”, “condução do teste índice”, “condução do teste de referência”, “fluxo e tempo”. Estes domínios são avaliados em termos de riscos de vieses (ou seja, o risco de que erros tenham sido introduzidos durante uma etapa do estudo) e preocupações com a aplicabilidade do teste (ou seja, quão aplicável foi o uso do teste no contexto da pergunta da revisão). A exceção é o último domínio (“fluxo e tempo”) que é avaliado exclusivamente para o risco de viés (WHITING e col, 2011).

4.8 Coleta e Apresentação dos dados

Após a identificação de todos os artigos válidos que cumpriam aos critérios de inclusão e exclusão, foi realizada a coleta sistemática de diversas variáveis que pudessem ajudar na análise dos resultados. Estas variáveis incluíam os dados bibliográficos (autor, ano de publicação, periódico), ano de desenvolvimento do estudo, país de desenvolvimento do estudo, desenho do estudo, metodologia de coleta dos dados (prospectiva ou retrospectiva), população avaliada (categorizada por faixas etárias como crianças ou adultos, condições clínicas particulares como gestantes, ou condições mórbidas como coinfeção pelo HIV), ou, processo de amostragem com local de seleção dos indivíduos, definição de sintomáticos respiratórios e tossidores crônicos, definição do teste referência e critério diagnóstico,

tamanho da população estudada, número de pessoas triadas com o teste índice (tosse crônica) e com o teste referência, número de pessoas com resultados positivos e negativos no teste índice, número de pessoas com resultados positivos e negativos no teste referência.

Com estes dados, considerando a característica dicotômica do teste índice (tosse crônica presente ou ausente) e do teste referência (diagnóstico presente ou ausente), foi possível construir tabelas de contingência para a maioria dos estudos através do seguinte modelo:

Quadro 1: Tabela de contingência utilizada para avaliar a performance do teste diagnóstico.

		Teste Referência		
		Resultado Positivo	Resultado Negativo	Total
Teste Índice	Resultado Positivo	(a)	(b)	(a+b)
	Resultado Negativo	(c)	(d)	(c+d)
	Total	(a+c)	(b+d)	(a+b+c+d)

Através deste modelo de tabela, podemos avaliar as seguintes variáveis:

- (a): Verdadeiros positivos. Os pacientes que apresentavam tosse crônica e teste de referência positivo para tuberculose;
- (b): Falsos positivos. Os indivíduos que apresentavam tosse crônica, mas tiveram um resultado negativo no teste de referência;
- (c): Falsos negativos. Pacientes que possuíam teste de referência positivo, mas que não foram considerados como tossidores crônicos;
- (d): Verdadeiros negativos. Aqueles que não eram tossidores crônicos e possuíam teste de referência com resultado negativo;
- (a+b): Total de tossidores crônicos encontrados no estudo;
- (c+d): Total de indivíduos que não apresentavam tosse crônica;
- (a+c): Total de pacientes que apresentavam tuberculose ativa;

- (b+d): Total de indivíduos que não apresentavam tuberculose ativa;
- (a+b+c+d): Total de indivíduos avaliados.

Como o foco principal da revisão era o valor preditivo da tosse crônica, a questão da revisão foi redigida assumindo-se essa prioridade. Desta forma, nem todos os artigos selecionados permitiram extrair informações sobre os verdadeiros negativos ou falso negativos (pois estes indivíduos não eram sintomáticos respiratórios e por isso não foram contemplados em todos os estudos). Apesar disso, sempre que a informação estava disponível, ela era usada para construir as tabelas de contingência.

Com estes dados coletados, é possível estimar o valor preditivo positivo, a sensibilidade, especificidade, o valor preditivo negativo e a razão de chances diagnóstica (do inglês, DOR, ou *diagnostic odds ratio*) da tosse crônica para o diagnóstico de tuberculose, através das seguintes fórmulas:

- Valor preditivo positivo: $a/(a+b)$
- Sensibilidade: $a/(a+c)$
- Especificidade: $d/(b+d)$
- Valor preditivo negativo: $d/(c+d)$
- Razão de chances diagnóstica: $(a/c)/(b/d)$

De todas as medidas, o valor preditivo positivo (VPP) foi escolhido como mais relevante ao presente trabalho devido a sua aplicabilidade na prática clínica, principalmente para profissionais da saúde que se deparam tão frequentemente com pacientes referindo tosse crônica. Através do VPP, usualmente expresso por uma percentagem, é possível presumir a probabilidade de que um indivíduo portando tosse crônica realmente seja positivo para a tuberculose; portanto, o VPP é uma medida para avaliar a proporção de pessoas que, após testar positivas, realmente apresentam a condição estudada. Esta medida, no entanto, é dependente da prevalência da doença sendo testada (MANDREKAR, 2010). Essa verdade também se aplica ao valor preditivo negativo (VPN), que é a representação da probabilidade que um indivíduo sem tosse crônica realmente não tenha tuberculose pulmonar, e que também depende da prevalência da doença (MANDREKAR, 2010). Vale destacar

que, quanto maior a prevalência em uma determinada população, maior o VPP e menor o VPN (EUSEBI, 2013).

Para a sensibilidade e especificidade, a incidência da doença pouco tem importância, dado que seus cálculos dependem, respectivamente, dos valores de verdadeiros positivos sobre todos os verdadeiramente doentes, e dos valores de verdadeiros negativos sobre todos os sadios. Estas duas medidas também são comumente expressas em porcentagens e indicam resultados que representam a probabilidade de um teste adequadamente identificar os doentes e os sadios (EUSEBI, 2013).

Por último, mas não menos importante, com os dados levantados será possível calcular a razão de chances diagnóstica. Este indicador é uma medida da acurácia diagnóstica global de um teste, e representa a razão de chances (*odds ratio*) de que um indivíduo doente tenha um resultado positivo de um teste comparado a um indivíduo sem doença. A principal vantagem desta medida é poder sintetizar de forma única um valor que depende de outros índices (EUSEBI, 2013). Seu resultado é interpretado tal qual o *odds ratio* tradicional, ou seja, ao final temos um número que vai de 0 a infinito, tendo o valor de 1 como indicador de nulidade (teste incapaz de discriminar entre doentes e não doentes), os valores inferiores a 1 como indicadores de baixa acurácia (testes identificando mais indivíduos sem doença do que com doença), e valores superiores a 1 como indicadores de alta acurácia, sendo que quanto maior o valor, melhor a performance do teste em identificar indivíduos doentes (GLAS e col, 2003).

4.9 Limitações das revisões sistemáticas de estudos de acurácia diagnóstica

Por serem permitidas variações nos delineamentos dos estudos avaliados, muitas vezes utilizando dados do estudo que não configuraram o objetivo primário deste, é comum que as revisões de acurácia diagnóstica acabem encontrando informações com imprecisões consideráveis, alto risco de viés e pouca aplicabilidade com relação a pergunta-chave (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). Como consequência, os estudos para avaliação de acurácia diagnóstica acabam possuindo alta heterogeneidade, dificultando ou impossibilitando o uso de uma medida única para síntese do indicador através da meta-análise (LIJMER e col, 2002)

Outro fato relevante é que, por muitas vezes não estarem explícitos os dados necessários para a construção da tabela de contingência, é preciso que o autor calcule as informações a partir dos resultados do projeto (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). Embora essa limitação possa ser significativa durante a revisão de um grande número de artigos, no presente estudo cada tabela de contingência foi revista ao mínimo duas vezes antes da análise dos resultados.

5. RESULTADOS

5.1 Seleção dos estudos

Através da aplicação dos critérios de busca descritos anteriormente, foram identificados 1.019 resultados na base MEDLINE, 602 na base EMBASE, e 774 na base Scopus, totalizando 2.395 artigos nas três bases de dados mencionadas. Ademais, 6 artigos foram incluídos através da identificação de citações relevantes nos trabalhos originais (“*snowballing*”). Após a integração dos resultados, 112 documentos repetidos foram removidos, sendo possível identificar 2.289 publicações únicas.

O primeiro processo de triagem incluiu a revisão dos títulos e resumos dos documentos, procurando possíveis desalinhamentos entre o conteúdo apresentado e a pergunta de interesse da revisão. Com isso, 1.766 publicações foram removidas. Após este processo, os 523 resultados identificados foram avaliados com relação aos dois critérios de elegibilidade mencionados anteriormente, o que evidenciou 85 artigos que não avaliaram a tuberculose ativa em seres humanos, 74 que não descreviam a ocorrência de tosse crônica, e 43 que não cumpriam ambos os critérios.

A partir dos 321 resultados restantes, os critérios de exclusão foram aplicados, causando a retirada de 142 artigos por se tratarem de formatos não adequados (ou seja, artigos que não eram estudos originais, como relatos ou séries de casos, diretrizes clínicas e recomendações de sociedades), 34 artigos por descreverem micobacterioses não causadas pelo *Mycobacterium tuberculosis* (merecendo destaque como bactérias mais comuns: *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium abscessus* e *Mycobacterium fortuitum*), 33 por descreverem tuberculose exclusivamente em sítios não pulmonares, e 28 artigos por terem incluídos apenas pacientes com tuberculose como população de estudo (o que impossibilitaria o cálculo do valor preditivo do sintoma).

Após este processo, as 84 publicações resultantes foram elegíveis para uma leitura completa do documento, permitindo a avaliação da pertinência com a pergunta da revisão. Durante esta leitura minuciosa, 42 artigos foram adicionalmente removidos da revisão, dos quais 30 por não apresentarem informações essenciais para a revisão (principalmente, descrição de duração de tosse crônica, relação entre tossidores e diagnóstico de tuberculose, e quantidade de pacientes submetidos à exames

diagnósticos confirmatórios), 7 artigos por terem considerado exclusivamente pacientes com tuberculose no critério de inclusão do estudo, 3 artigos por se tratarem de projetos já identificados em outras referências e 2 artigos por descreverem história prévia de tuberculose ao invés de doença ativa. O fluxo de seleção dos 42 artigos que foram incluídos na revisão pode ser visto na figura 1.

Figura 1: Diagrama de fluxo da revisão sistemática, construído com base na ferramenta PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (MOHER e col. 2009).

5.2 Descrição dos estudos incluídos

Os 42 artigos descrevem coletas de dados desenvolvidas entre 1979 e 2018, com 7 (16,7%) acontecendo antes dos anos 2000, 15 (35,7%) entre 2001 e 2009, e 20 (47,6%) acontecendo após 2009. Embora um mesmo estudo pudesse apresentar dados coletados em mais de um país (como aconteceu nos trabalhos realizados por AHMAD em 2019, CAIN em 2010, e CLAASSENS em 2017), a grande maioria apresentou resultados coletados em uma única localidade. Os projetos descritos nestes artigos aconteceram em 22 países, dos quais 16 (72,7%) são classificados pela OMS como países de alta carga para TB, em 4 continentes, sendo a África e a Ásia os dois continentes com maior ocorrência de estudos (Tabela 2).

Tabela 2: Descrição da quantidade de estudos realizados por país, classificados de acordo com a definição de alta carga pela OMS.

País	Continente	Países de alta carga*	Quantidade de Estudos
Mexico	América do Norte	Não	5
Quênia	África	Sim	5
Brasil	América do Sul	Sim	3
Etiópia	África	Sim	3
Paquistão	Ásia	Sim	3
Tanzânia	África	Sim	3
Uganda	África	Sim	3
Vietnam	Ásia	Sim	3
África do Sul	África	Sim	2
China	Ásia	Sim	2
Filipinas	Ásia	Sim	2
Zâmbia	África	Sim	2
Camboja	Ásia	Sim	1
Colômbia	América do Sul	Não	1
Equador	América do Sul	Não	1
Gana	África	Sim	1
Haiti	América do Norte	Não	1
Índia	Ásia	Sim	1
Malawi	África	Sim	1
Nepal	Ásia	Não	1
Paraguai	América do Sul	Não	1
Tailândia	Ásia	Sim	1

* Alta carga de tuberculose, conforme a definição da OMS (WHO,2020)

Entre os desenhos de estudos, a maioria foi composta por pesquisas transversais (90,5%). Apenas quatro estudos incluídos utilizaram coletas retrospectivas de dados (AMENUVEGBE, 2016; CRESWELL, 2014; CRUZ-HERVERT, 2012; RIVERA, 2017).

Avaliando a definição de tosse crônica, a contagem dos dias não se difere do referencial teórico citado anteriormente, com alguns estudos considerando a tosse crônica a partir de sete dias e outros considerando apenas após 31 dias (Figura 2). Apesar disso, 75% dos estudos utilizaram definições compatíveis com a PAL-OMS (WHO, 2008) sendo que 45% consideraram a tosse crônica como aquela com no mínimo 14 dias de duração, 22% como 15 dias ou mais, e 8% como 21 dias ou mais (quantitativamente, a mediana foi de 14,5 dias, IIQ: 14 – 16). Essa falta de uniformidade na duração da tosse, embora antecipada desde o início da revisão, aumenta a heterogeneidade, impactando a realização de uma meta-análise dos resultados.

Figura 2: Gráfico de barras descrevendo o número absoluto de referências que consideraram a contagem de dias mencionada como o valor mínimo para a definição de tosse crônica.

Quando começamos a avaliar as populações selecionadas, identificamos que os estudos avaliaram conjuntamente 2.361.010 indivíduos, dos quais 175.773 foram realmente triados com ambos os testes índice (avaliação da tosse) e referência (que variou amplamente entre os estudos), e 9.213 receberam o diagnóstico de tuberculose

pulmonar. Sobre o teste índice, muitos estudos que investigavam a prevalência de tuberculose acabavam criando triagens expandidas, normalmente considerando mais do que apenas a tosse crônica. Em três dos estudos selecionados (ALVI, 1998; HOA, 2010; WANG, 2014), a tosse era avaliada conjuntamente com outros critérios, impedindo a extração de dados relativos exclusivamente a este sintoma. Sobre o teste referência, 39,6% dos estudos utilizaram apenas a baciloscopia, 29,2% apenas a cultura, e 31,2% uma combinação de mais métodos. Os testes de detecção moleculares foram muito utilizados nos estudos mais recentes, porém sem substituírem em nenhuma das vezes os testes de baciloscopia ou cultura. Quando um estudo utilizava uma técnica radiográfica e uma técnica bacteriológica para o diagnóstico da tuberculose, a técnica bacteriológica era a escolhida como referência, devido ao risco de a imagem radiológica não representar doença pulmonar ativa, conforme descrito anteriormente.

Sobre o processo de seleção dos indivíduos, devemos observar que apenas metade dos estudos utilizou uma técnica amostral probabilística ou uma seleção consecutiva dos sujeitos (21/42). Entre os locais de seleção dos indivíduos, existiram amostras realizadas em unidades de saúde materno-infantil, em ambulatórios de medicina geral, em ambulatórios de medicina especializada, em prontos-socorros e até mesmo no ambiente domiciliar, conforme descrito na Tabela 4. Essa diversidade de locais de seleção acrescenta mais uma camada de complexidade à realização de uma meta-análise, dado que o local de seleção da amostra possivelmente induziu um viés de seleção dos indivíduos e alterou o valor preditivo da tosse. Sobre os grupos com vulnerabilidade social particular, foi incluído um estudo realizado em um sistema prisional no Malawi, e um estudo realizado com populações em situação de rua na Etiópia.

Embora os métodos de pesquisa não tenham limitado a idade dos participantes, nenhum estudo incluído na avaliação final avaliou exclusivamente populações pediátricas. Entre os estudos que avaliaram conjuntamente populações adultas e pediátricas (31,2%), a idade mínima que mais frequentemente compôs o corte etário foi de seis anos.

Outras características adicionais dos estudos incluídos estão transcritas no Apêndice 3.

5.3 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos revisados

Os resultados da avaliação de qualidade através da ferramenta QUADAS-2 estão descritos no quadro 3, figura 3 e figura 4. As informações referentes as perguntas norteadoras estão transcritas no Apêndice 2.

Em geral, o risco de viés foi elevado ou incerto para a grande maioria dos estudos. Apenas sete entre os 42 estudos (16,7%) possuíam risco de viés baixo (AGUIRRE, 2017; AYLES, 2009; CAIN, 2010; GEBREEGZIABIHER, 2017; LACOURSE, 2016; SEKANDI, 2014; ZULUAGA, 1992). Com relação a preocupação com aplicabilidade, 12 estudos (28,6%) geram pouca preocupação (AGUIRRE, 2017; AYLES, 2009; CAIN, 2010; CLAASSENS, 2017; ENOS, 2018; GEBREEGZIABIHER, 2017; HOA, 2010; LACOURSE, 2016; SEKANDI, 2009; SEKANDI, 2014; TADESSE, 2011; ZULUAGA 1992). Todos os estudos com baixo risco de viés também demonstravam baixa preocupação com a aplicabilidade.

Para a avaliação de risco de viés, 13 estudos possuíam risco alto para a introdução de viés através da seleção de pacientes. Este resultado não é inesperado, dado que em muitos casos a amostragem era por conveniência, com pouca descrição dos processos. Para a avaliação da tosse crônica (teste índice), apenas um estudo apresentou risco alto para viés. Isso aconteceu porque a triagem para a tosse era avaliada pela equipe médica de um hospital, antes da inclusão do indivíduo no estudo, sem considerar a duração que a qualificaria como crônica (realizado após inclusão do paciente no estudo). O risco de viés com relação ao teste de referência foi elevado em 3 estudos, mas incerto em 14 estudos, principalmente pela falta de clareza sobre a equipe de laboratório saber do resultado da tosse crônica (o que poderia induzir um viés de seleção e classificação). Por último, a avaliação de fluxo e tempo evidenciou um alto risco de viés em metade dos estudos (n= 21), principalmente por nem todos os pacientes realizarem o mesmo teste referência, com intervalos nem sempre adequados entre a avaliação da tosse e o diagnóstico de tuberculose.

Para a avaliação da aplicabilidade dos estudos com referência a questão da revisão, 19 estudos geram alta preocupação de que não sejam apropriados para responder à pergunta da revisão no critério seleção dos pacientes, 9 na realização do teste índice, e 7 na realização do teste de referência. Este resultado positivamente melhor para a aplicabilidade do que para o risco de viés (menos estudos com alta preocupação quando comparados aos estudos com alto risco de viés) pode ter

acontecido pelos critérios bastante abrangentes da revisão, permitindo que muitos estudos possuísem informações aplicáveis a revisão, mesmo quando não possuíam rigorosa descrição científica de seus métodos.

Quadro 3: Avaliação do autor com relação ao risco de viés e preocupação com a aplicabilidade, em cada domínio relevante, para todos os estudos incluídos na revisão.

ESTUDO	RISCO DE VIÉS				PREOCUPAÇÃO COM APLICABILIDADE		
	Seleção dos Pacientes	Teste Índice	Padrão de Referência	Fluxo	Seleção dos Pacientes	Teste Índice	Padrão de Referência
AGUIRRE 2017	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
AHMAD 2019	⊖	⊕	⊕	?	⊖	⊕	⊕
ALUOCH 1985	⊖	⊕	?	⊖	⊖	⊖	?
ALUOCH 1987	⊖	⊕	?	⊖	⊖	⊖	?
ALVI 1998	⊕	⊕	?	?	⊕	⊕	?
AMENUVEGBE 2016	?	⊕	?	?	?	⊕	?
AYLES 2009	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
BANDA 2009	⊕	⊕	?	⊖	⊕	⊖	?
BASTOS 2007	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕
BELIZARIO 2014	?	?	⊕	⊖	?	?	⊕
CAIN 2010	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
CLAASSENS 2017	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕
CRESWELL 2014	⊖	⊕	⊕	⊖	⊖	⊕	⊕
CRUZ-HERVERT 2012	⊖	⊕	?	⊖	⊖	⊕	?
DAVIS 2010	⊕	⊕	⊖	⊖	⊖	⊕	⊖
DE ALCÂNTARA 2012	⊖	⊕	?	?	⊖	⊕	⊖
DEL PORTILLO-MUSTIELES 2013	⊖	⊕	⊖	⊖	⊖	⊖	?
ELISO 2015	⊖	⊕	⊕	?	⊖	⊕	⊕
ENOS 2018	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕
GEBREEGZIABIHER 2017	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
GRIESEL 2018	?	⊖	⊕	⊕	⊖	⊖	⊕
HOA 2010	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕
LACOURSE 2016	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
NGADAYA 2009 ^A	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖	⊕
NGADAYA 2009 ^B	?	⊕	⊕	⊕	?	⊖	⊕
NGUYEN 2020	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕	⊖	⊕
QADEER 2016	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕	⊖	⊕
RIVERA 2017	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖
ROMERO-SANDOVAL 2007	⊕	⊕	?	⊖	⊕	⊕	⊖
SANCHEZ-PEREZ 1998	?	⊕	?	⊖	⊖	⊕	?
SANCHEZ-PEREZ 2001	⊖	⊕	?	⊖	⊖	⊕	?
SEKANDI 2009	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕
SEKANDI 2014	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
SEMUNIGUS 2016	?	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕
SHRESTHA 2018	⊖	⊕	?	⊖	⊖	⊕	?
SILVA 2014	⊖	⊕	?	?	⊖	⊕	?
TADESSE 2011	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕
THOMAS 2008	?	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕
VELASCO BACA 2019	⊖	⊕	⊖	⊖	⊖	?	⊖
WANG 2014	⊕	⊕	?	⊕	⊕	⊕	⊖
WEI 2014	⊕	⊕	?	⊕	⊕	⊕	⊖
ZULUAGA 1992	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕

Legenda: ⊖ Alto ? incerto ⊕ Baixo

Figura 3: Representação gráfica do julgamento do autor a respeito do risco de viés em cada domínio relevante, apresentado como porcentagens que sintetizam todos os estudos.

Figura 4: Representação gráfica do julgamento do autor a respeito da preocupação com aplicabilidade em cada domínio relevante, apresentado como porcentagens que sintetizam todos os estudos.

5.4 Avaliação do Valor Preditivo Positivo

As principais características dos estudos incluídos estão apresentadas na tabela 4. Ao todo, a partir dos 42 artigos identificados, foi possível extrair um total de 49 estimativas de valor preditivo positivo para a tosse crônica (um mesmo estudo poderia gerar mais de uma estimativa se ele considerasse número de dias diferentes para a definição de tosse crônica).

Tabela 4: Apresentação dos diferentes resultados do Valor Preditivo Positivo para o diagnóstico da condição clínica (TB), com base no teste referência em comparação ao teste índice, encontrado pelos autores, organizados pela quantidade mínima de dias necessária para que a tosse fosse considerada crônica.

Autor	Ano de início	País	Local de Seleção de População	Mínimo de dias para considerar a tosse como crônica	Teste de referência	Valor preditivo positivo	Risco de viés baixo	Preocupação com aplicabilidade baixa
Banda	2005	Malawi	Unidade Prisional	7 dias	Baciloscopia	1.82%	Não	Não
Bastos	2003	Brasil	Ambulatório Geral	8 dias	Cultura	2.74%	Não	Não
Ahmad	2008	Filipinas, Tanzânia	Ambulatório Geral	14 dias	Cultura	51.42%	Não	Não
Amenuegbe	2012	Gana	Ambulatório Geral	14 dias	Baciloscopia	24.78%	Não	Não
Belizario	2011	Filipinas	Residência	14 dias	Baciloscopia	1.92%	Não	Não
Cain	2006	Cambodia, Tailândia, Vietnam	Ambulatório Especializado	14 dias	Cultura	25%	Sim	Sim
Claassens	2010	África do Sul, Zâmbia	Residência	14 dias	Cultura	6.68%	Não	Sim
Creswell	2012	Paquistão	Ambulatório Geral	14 dias	Baciloscopia	10.42%	Não	Não
Davis	2007	Uganda	Emergência Hospitalar	14 dias	Combinação de Métodos	35.64%	Não	Não
de Alcântara	2008	Brasil	Ambulatório Especializado	14 dias	Combinação de Métodos	41.20%	Não	Não
Del Portillo-Mustieles	2012	México	Ambulatório Geral	14 dias	Baciloscopia	5.26%	Não	Não
Eliso	2011	Quênia	Ambulatório Geral	14 dias	Baciloscopia	6.02%	Não	Não
Griesel	2011	África do Sul	Emergência Hospitalar	14 dias	Cultura	61.49%	Não	Não
Ngadaya	2007	Tanzânia	Ambulatório Geral	14 dias	Baciloscopia	12.67%	Não	Não
Ngadaya	2007	Tanzânia	Ambulatório de Saúde Materno Infantil	14 dias	Baciloscopia	10.24%	Não	Não
Rivera	2014	Haiti	Residência	14 dias	Combinação de Métodos	19.83%	Não	Não

Tabela 4: Apresentação dos diferentes resultados do Valor Preditivo Positivo para o diagnóstico da condição clínica (TB), com base no teste referência em comparação ao teste índice, encontrado pelos autores, organizados pela quantidade mínima de dias necessária para que a tosse fosse considerada crônica. (Continuação)

Autor	Ano de início	País	Local de Seleção de População	Mínimo de dias para considerar a tosse como crônica	Teste de referência	Valor preditivo positivo	Risco de viés baixo	Preocupação com aplicabilidade baixa
Sekandi	2005	Uganda	Residência	14 dias	Baciloscopia	25.78%	Não	Sim
Sekandi	2008	Uganda	Residência	14 dias	Combinação de Métodos	24.38%	Sim	Sim
Semunigus	2014	Etiópia	População de rua	14 dias	Baciloscopia	2.56%	Não	Não
Shrestha	2014	Nepal	Profissionais da saúde em hospitais	14 dias	Combinação de Métodos	7.14%	Não	Não
Silva	2009	Brasil	Emergência Hospitalar	14 dias	Combinação de Métodos	15.23%	Não	Não
Thomas	2005	Índia	Ambulatório Geral	14 dias	Baciloscopia	8.40%	Não	Não
Wei	2010	China	Residência	14 dias	Combinação de Métodos	2.92%	Não	Não
Zuluaga	1988	Colômbia	Residência	14 dias	Baciloscopia	5.81%	Sim	Sim
Gebreegziabiher	2014	Etiópia	Ambulatório de Saúde Materno Infantil	14 dias	Cultura	0.00%	Sim	Sim
Bastos	2003	Brasil	Ambulatório Geral	15 dias	Cultura	2.03%	Não	Não
Cruz-Hervert	1995	Mexico	Residência	15 dias	Combinação de Métodos	9.07%	Não	Não
Enos	2015	Quênia	Residência	15 dias	Combinação de Métodos	3.55%	Não	Sim
Nguyen	2017	Vietnam	Residência	15 dias	Combinação de Métodos	6.04%	Não	Não
Qadeer	2010	Paquistão	Residência	15 dias	Baciloscopia	2.09%	Não	Não

Tabela 4: Apresentação dos diferentes resultados do Valor Preditivo Positivo para o diagnóstico da condição clínica (TB), com base no teste referência em comparação ao teste índice, encontrado pelos autores, organizados pela quantidade mínima de dias necessária para que a tosse fosse considerada crônica. (continuação).

Autor	Ano de início	País	Local de Seleção de População	Mínimo de dias para considerar a tosse como crônica	Teste de referência	Valor preditivo positivo	Risco de viés baixo	Preocupação com aplicabilidade baixa
Sánchez-Pérez	1998	Mexico	Residência	15 dias	Combinação de Métodos	7.46%	Não	Não
Tadesse	2010	Etiópia	Residência	15 dias	Baciloscopia	4.93%	Não	Sim
Velasco Baca	2016	Mexico	Ambulatório Geral	15 dias	Baciloscopia	5.88%	Não	Não
Wang	2010	China	Residência	15 dias	Combinação de Métodos	3.57%	Não	Não
Hoa	2006	Vietnam	Residência	15 dias	Combinação de Métodos	3.59%	Não	Sim
LaCourse	2013	Quênia	Ambulatório de Saúde Materno Infantil	15 dias	Cultura	14.29%	Sim	Sim
Romero-Sandoval	2001	Equador	Residência	16 dias	Baciloscopia	47.83%	Não	Não
Sanchez-Perez	1994	Mexico	Emergência Hospitalar	16 dias	Baciloscopia	21.05%	Não	Não
Ayles	2005	Zâmbia	Residência	21 dias	Cultura	6.90%	Sim	Sim
Cain	2006	Cambodia, Tailândia, Vietnam	Ambulatório Especializado	21 dias	Cultura	25%	Sim	Sim
Thomas	2005	Índia	Ambulatório Geral	21 dias	Baciloscopia	10.77%	Não	Não
Aguirre	2012	Paraguai	Residência	21 dias	Cultura	0.72%	Sim	Sim
Alvi	1996	Paquistão	Residência	22 dias	Baciloscopia	5.50%	Não	Não
Creswell	2012	Paquistão	Ambulatório Geral	22 dias	Baciloscopia	9.09%	Não	Não

Tabela 4: Apresentação dos diferentes resultados do Valor Preditivo Positivo para o diagnóstico da condição clínica (TB), com base no teste referência em comparação ao teste índice, encontrado pelos autores, organizados pela quantidade mínima de dias necessária para que a tosse fosse considerada crônica. (continuação).

Autor	Ano de início	País	Local de Seleção de População	Mínimo de dias para considerar a tosse como crônica	Teste de referência	Valor preditivo positivo	Risco de viés baixo	Preocupação com aplicabilidade baixa
Cain	2006	Cambodia, Tailândia, Vietnam	Ambulatório Especializado	28 dias	Cultura	24%	Sim	Sim
Bastos	2003	Brasil	Ambulatório Geral	29 dias	Cultura	2.05%	Não	Não
Aluoch	1979	Quênia	Emergência Hospitalar	30 dias	Combinação de Métodos	4.76%	Não	Não
Aluoch	1982	Quênia	Residência	31 dias	Baciloscopia	4.15%	Não	Não
Aluoch	1982	Quênia	Residência	31 dias	Cultura	2.68%	Não	Não

Classificando os achados a partir do número mínimo de dias para a definição de tosse crônica, obtivemos duas estimativas que avaliaram pacientes com tosse mínima de duração entre 7 e 13 dias. Estes estudos, conduzidos no Brasil e no Malawi, avaliaram indivíduos sintomáticos respiratórios em busca de atendimento ambulatorial e indivíduos privados de liberdade, respectivamente. O valor preditivo positivo absoluto para a tosse crônica foi maior no estudo brasileiro (2,74%) quando comparado ao estudo conduzido em centros de detenção (1,82%), apesar de ambos terem sido conduzidos em países com alta carga de TB.

Para a definição de tosse mínima entre 14 e 20 dias, 36 diferentes estimativas foram identificadas, variando de 0% em um estudo conduzido por GEBREEGZIABIHER na Etiópia (em que não foi identificado nenhum caso de tuberculose), até valores superiores a 50%, como os encontrados por AHMAD (51,42%) e GRIESEL (61,49%), com uma mediana de 7,93% e um intervalo interquartil entre 3,92% e 23,54%. Vale destacar que o estudo conduzido por AHMAD utilizou uma população de pacientes selecionados como parte de um estudo científico maior, sendo que o recorte de sujeitos já incluía indivíduos com tosse crônica e outros sintomas sugestivos de TB; GRIESEL avaliou uma população de indivíduos infectados pelo HIV que foram admitidos em hospital de referência em uma condição clínica grave. Em ambos os casos, é possível supor que a seleção da população tenha introduzido algum risco de viés, fazendo com que as estimativas de VPP estejam tão elevadas.

Entre estas estimativas de VPP para tosse mínima entre 14 e 20 dias, avaliando os resultados através dos testes referência, percebemos que 16 utilizaram a baciloscopia como teste referência, encontrando valores entre 1,92% e 47,83% (mediana= 7,21%, IIQ= 5,01% - 18,955%), 7 utilizaram a cultura de micobactéria como teste referência, encontrando os valores entre 0% e 61,49% (mediana= 14,29%, IIQ= 2,74% – 51,42%, e 13 utilizaram uma combinação de métodos, encontrando valores entre 2,92% e 41,20% (mediana= 7,46%, IIQ= 3,58% - 22,10%).

Para estes estudos, 3 estimativas foram extraídas a partir de pacientes buscando atendimento médico em consultas de saúde materno-fetal, 2 em ambulatórios especializados, 9 em ambulatórios de medicina geral, 4 em emergências hospitalares, e uma em um serviço hospitalar, mas com seleção dos profissionais da saúde no local, conforme descrito na tabela 4. Essas estimativas obtidas de

populações em serviços de saúde encontraram VPP entre 0% e 61,49%, com uma mediana de 12,67% e um intervalo interquartil entre 6,02% e 24,90%. A seleção domiciliar de indivíduos para triagem de sintomas respiratórios gerou 16 estimativas, que variaram entre 1,92% e 47,83% (mediana = 5,93%, IIQ 3,56% - 17,14%).

Considerando os estudos que definiram a tosse crônica como aquela entre 21 e 28 dias, 6 estimativas foram identificadas, com VPP variando entre 0,72% e 25% (mediana = 8,66%, IIQ = 4,31% - 14,34%). Cabe destacar o estudo que identificou o VPP de 0,72% foi conduzido por AGUIRRE no Paraguai, em comunidades indígenas com pouco contato com agentes transmissores da doença. Para os que definiram tosse crônica como superior ou igual a 28 dias, cinco estimativas foram obtidas, entre 2,03% e 24% (mediana = 4,15%, IIQ = 2,36% - 14,50%).

De forma condensada, é possível visualizar o VPP encontrado nestes estudos, a partir destes critérios mínimos de duração, na Figura 5. Entretanto, um olhar mais abrangente para a duração desta tosse, considerando como corte a definição clássica da OMS que a separa da tosse aguda por uma duração superior a duas semanas, classificando o VPP pelo local de realização dos estudos, podemos evidenciar três grandes grupos representados nas Figuras 6 e 7.

Figura 5: Valores preditivos positivos (VPP) obtidos a partir dos estudos identificados na revisão, categorizados pela duração mínima da tosse considerada como crônica.

Figura 6: Valores preditivos positivos (VPP) para a tosse com duração mínima de 14 ou menos dias para ser considerada crônica, obtidos a partir dos estudos identificados na revisão, categorizados pelo local de investigação do estudo.

Figura 7: Valores preditivos positivos (VPP) para a tosse com duração mínima de 15 ou mais dias para ser considerada crônica, obtidos a partir dos estudos identificados na revisão, categorizados pelo local de investigação do estudo.

A distribuição de VPP segundo o ponto de corte de duração da tosse, foi apresentada nas figuras 6 e 7, em cada caso dividida pelo ambiente de avaliação, incluindo os seguintes grupos: ambiente domiciliar em indivíduos previamente hígidos (estudos não direcionados a contatos domiciliares de TB); estudos realizados em ambiente de atenção primária à saúde (em indivíduos buscando atenção na rede geral da localidade ou em ambientes de Saúde Materno-Infantil); e, em estudos realizados em ambientes de atenção especializada à saúde (em indivíduos buscando atendimento ambulatorial com especialistas – como médicos especialistas em HIV – ou buscando atendimento hospitalar emergencial). Para a tosse caracterizada com duração de menos de 14 dias (Figura 6), o que observamos nestas figuras é que, embora os valores possuam intervalos interquartis amplos, os valores para as medianas são inferiores na investigação domiciliar (mediana = 6,68%) do que nas investigações da atenção primária (mediana = 9,32%) ou na investigação especializada/hospitalar (mediana = 35,6%).

Para a tosse com duração igual ou superior a 15 dias (Figura 7), o mesmo padrão é observado, ainda que proporcionalmente em escala reduzida. Para esta avaliação, a mediana do VPP em ambiente domiciliar foi de 4,54%, enquanto as medianas para os ambientes de atenção primária e especializada foram, respectivamente, 7,48% e 22,52%.

Uma descrição gráfica dos valores preditivos positivos obtidos a partir do teste de referência utilizado ou do local de seleção de indivíduos pode ser vista nas Figuras 8 e 9, respectivamente.

Figura 8: Valores preditivos positivos (VPP) obtidos a partir dos estudos identificados na revisão, categorizados pelo teste de referência utilizado.

Figura 9: Valores preditivos positivos (VPP) obtidos a partir dos estudos identificados na revisão, categorizados pelo local de seleção dos indivíduos.

Ao final, considerando todos os estudos que possuíam risco baixo de viés, preocupação com aplicabilidade baixa, e que utilizaram como referência o teste diagnóstico considerado como padrão ouro (ou seja, cultura de micobactéria), encontramos 8 estimativas de VPP a partir de 6 estudos (AGUIRRE, 2017; AYLES, 2009; CAIN, 2010; GEBREEGZIABIHER, 2017; LACOURSE, 2016; SEKANDI, 2014), variando entre 0,0% e 25% (mediana= 24,23%, IIQ: 0,72% – 24,90%). Estas estimativas utilizaram valores diferentes para considerar a tosse como crônica (3 estimativas utilizando 14 dias, 1 considerando 15 dias, 3 estimativas considerando 21 dias, 1 considerando 28 dias), e avaliaram populações diferentes: 3 estimativas calculadas usando como população grupos de adultos e crianças vivendo com o vírus HIV em busca de atendimento médico, 1 com gestantes vivendo com o vírus HIV, 1 com mães de crianças e gestantes em atendimento médico de rotina, 1 com populações indígenas, e 2 com adultos em geral. Sobre a amostragem, 5 estimativas se basearam na inclusão consecutiva de indivíduos que buscavam atendimento médico, 2 em uma amostragem domiciliar com seleção representativa da população, e 1 estimativa na população completa de indígenas residentes em determinada área do Paraguai. Devido a diversidade de definições de durações de dias utilizados como determinantes para a tosse crônica, devido a diversidade das características das populações estudadas, e devido a diversidade dos processos amostrais, consideramos que não seria apropriada a síntese dos dados através de uma meta-análise neste contexto tão heterogêneo.

5.5 Avaliação de Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Negativo e Razão de Chances Diagnóstica

Como mencionado anteriormente, por se tratar de uma revisão com foco particular no valor preditivo positivo da tosse crônica, os métodos de seleção de artigos permitiram estudos que não considerassem pacientes sem a tosse como grupo de comparação. Embora isso não enfraqueça a avaliação do VPP, uma consequência direta é que nem todos os manuscritos selecionados possuíam informação suficiente para calcular outras medidas de acurácia diagnóstica. Assim sendo, entre o total de estudos identificados, apenas 15 possuíam informações suficientes para o cálculo destas estimativas. Entre estes estudos, três permitiam a utilização de diferentes

definições de tosse crônica para o seu cálculo, fazendo com que ao todo 20 estimativas diferentes pudessem ser calculadas, como demonstrado na imagem a seguir.

Quadro 10: Gráfico “Forest Plot” indicando a sensibilidade e a especificidade da tosse crônica, categorizado a partir do mínimo de dias utilizado como critério por cada estudo identificado na revisão sistemática. Adicionalmente, a imagem apresenta o número de verdadeiros positivos (a), falsos positivos (b), falsos negativos (c), verdadeiros negativos (d), valor preditivo negativo (VPN) e razão chances diagnóstica (DOR).

Para estes estudos, 13 definiram como corte a tosse crônica com duração mínima entre 14 dias e 20 dias, apresentando uma sensibilidade que variou grandemente, entre 21% até 93%, e uma especificidade ainda mais incerta, variando entre 5 e 96%, com VPN de 61% a 99%. O estudo com a sensibilidade mais baixa (CLAASSENS, 2017) foi realizado com um processo amostral probabilístico, selecionando indivíduos infectados ou não pelo HIV, em comunidades da África do Sul e do Zâmbia, dois países classificados pela OMS como países de alta carga de TB. Apesar da baixa sensibilidade, o estudo demonstrou uma especificidade de 96%, fazendo com que seu DOR fosse superior a 1. O estudo com a especificidade mais baixa foi realizado por QADEER e será discutido em sequência. Dois estudos apresentaram resultados de sensibilidade acima de 90% (NGADAYAA, 2009; BASTOS, 2007), sendo que ambos apresentaram alto risco de introdução de viés pela seleção dos pacientes, dado que avaliaram pacientes sintomáticos respiratórios buscando atendimento em centros de saúde ambulatoriais de países com alta carga de TB.

Para a avaliação de DOR, dois estudos (QADEER, 2015; WEI, 2014) apresentaram resultados inferiores a 1 (indicando que a tosse crônica identificou mais indivíduos sem tuberculose do que com tuberculose). Estes dois estudos foram avaliações transversais realizadas, respectivamente, no Paquistão e na China, durante os anos de 2010 e 2011, durante grandes pesquisas que possuíam o objetivo principal de definir a prevalência de TB em suas respectivas regiões geográficas. Ambos realizaram amostragens probabilísticas da população, sendo que QADEER selecionou 105.913 indivíduos, dos quais 5.063 eram tossidores (com ou sem alterações radiográficas), e WEI selecionou 54.279 indivíduos, dos quais 308 apresentavam tosse crônica (com ou sem alterações radiográficas). Entre os casos de TB identificados por QADEER apenas 61% apresentavam sintomas, e entre os casos de TB identificados por WEI 47% apresentavam tosse crônica.

Entre os estudos adicionais, quatro avaliaram a tosse crônica a partir de um corte mínimo entre 21 dias e 27 dias. Para estes, a sensibilidade variou entre 22% até 99%, com especificidades tão diversas quanto, variando entre 1 e 94%. Em todos os estudos, o valor preditivo negativo estava acima de 85%, e o DOR variou entre 1.39 e 12.67. A sensibilidade mais baixa foi identificada por CAIN, que avaliou a presença de tosse crônica em indivíduos infectados pelo HIV consecutivamente avaliados em

unidades de atendimento especializado. A especificidade mais baixa foi identificada por CRESWELL, que realizou uma amostragem por conveniência em pacientes buscando atendimento em unidades de saúde privadas no Paquistão. Embora o risco de introdução de viés tenha sido alto, ao todo, CRESWELL estudou uma população de 529.447 indivíduos, dos quais 9.432 foram triados por tosse crônica.

Para os últimos três estudos descritos na Figura 10, o corte para definição de tosse crônica começa a partir de 28 dias. Estes estudos apresentaram uma sensibilidade que variou entre aproximadamente 18% e 86%, uma especificidade entre 5% e 90%, com um VPN entre 82% e 99%. CAIN apresentou o resultado mais baixo de sensibilidade, tal qual acontece com o corte cronológico a partir de 21 dias. Entre estes estudos, 1 apresentou um DOR inferior a 1 (ALOUCH, 1987). ALOUCH conduziu uma série de estudos a respeito de tuberculose durante a década de 80 no Quênia, sendo que este projeto, em particular, foi desenhado como um estudo intervencionista para garantir que as mães, durante a consulta em unidades ambulatoriais, fossem instruídas a identificar e encaminhar tossidores crônicos em seu meio social.

Assim como descrito para o VPP, consideramos não ser apropriada a realização de uma meta-análise, pois entre estes estudos, apenas três foram classificados com baixo risco para vieses (AYLES, 2009; CAIN, 2010; LACOURSE, 2016) e entre estes, embora a seleção dos pacientes tenha sido representativa, as populações avaliadas são completamente diferentes, com AYLES identificando os indivíduos de seu estudo na população geral de comunidades rurais e urbanas de Zâmbia, CAIN estudando a tosse crônica em pacientes vivendo com o HIV em países asiáticos buscando atendimento médico (Camboja, Tailândia e Vietnam), e LACOURSE avaliando gestantes vivendo com o HIV. Apesar disso, foi possível sintetizar todos os resultados disponíveis sobre acurácia diagnóstica, considerando a proporção de verdadeiros positivos e verdadeiros negativos, através da criação gráfica de dispersão de todos os estudos, identificando que a maioria dos estudos se encontra a esquerda da linha de isodesempenho (Figura 9).

Figura 11: Gráfico de dispersão de todos os estudos de referência que possuíam dados para os cálculos dos índices de acurácia diagnóstica, considerando a proporção de verdadeiros positivos (ou seja, a sensibilidade) (eixo y), a proporção de falsos positivos (ou seja, 1- especificidade) (eixo x), categorizados pela duração da tosse crônica, comparados com a linha de isodesempenho.

6. DISCUSSÃO

6.1 Comentários sobre os resultados

A presente revisão avaliou o uso da tosse crônica em programas que o diagnóstico de TB. Embora este tema seja bastante relevante, e embora a tosse crônica já tenha sido estudada no contexto da TB por muitos anos e por muitos grupos (como evidenciado na parte de seleção dos artigos), é notório que poucos tenham alinhamento a pergunta da revisão, e menos ainda possuam metodologias científicas capazes de mitigar os riscos de vieses.

Dessa forma, os resultados da revisão sugerem que o valor preditivo positivo da tosse crônica é altamente relacionado ao contexto onde o teste é utilizado, o que se explica pelo contexto implicar diretamente em alterações na prevalência da doença. Entretanto, cabe notar que os achados são baseados em um número limitado de evidências que possuíam diferentes definições para tosse crônica, diferentes definições de grupos avaliados, diferentes testes de referência, e diferentes processos amostrais.

Avaliando a quantidade de dias necessário para qualificar a tosse crônica, ganha destaque o período que identifica o corte mínimo se localiza entre 14 e 20 dias, por ser o período com o maior número de estudos, e o período com o maior valor máximo de VPP. Entretanto, a mediana do VPP entre este período de 14 e 20 dias e os pontos de corte superiores (21 a 27 dias) é muito semelhante, e os intervalos interquartis entre o período de 21 a 27 dias, e o período seguinte (≥ 28 dias) são tão semelhantes quanto.

Uma diferença entre os VPP identificados nos subgrupos surge quando separamos os estudos realizados em ambientes de procura pela saúde (como ambulatorios e hospital), e os estudos realizados na comunidade, com seleção domiciliar dos indivíduos. Neste caso, o valor preditivo da tosse é maior no grupo de pacientes que buscavam atendimento médico, em especial nos que buscavam atendimento médico hospitalar. Esta tendência é esperada por consequência da maior prevalência de pacientes com TB neste meio de pessoas.

Para a população da comunidade geral, triados no próprio domicílio, as medianas do valor preditivo positivo foram muito próximas, indiferente do corte de duração da tosse crônica, o que sugere que nessa população uma modificação de definição do ponto de corte (como por exemplo, aumentar o número de dias de duração com o intuito de melhorar a especificidade do sintoma) não traria benefícios em termos de aumento do VPP. Estes valores são compatíveis com o proposto pelo Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019) para as populações adscritas aos territórios da Estratégia de Saúde da Família, que ao considerar como crônica a tosse com duração superior a 21 dias (3 semanas), assume que o VPP deva oscilar entre, aproximadamente, 3 e 4%. Estudos adicionais podem avaliar os custos implicados nessa estratégia atual e a efetividade de tais medidas.

Entre as outras medidas de acurácia avaliadas, percebemos que a maior sensibilidade foi encontrada em estudos que utilizaram como corte mínimo a tosse crônica entre 14 e 20 dias (2 – 3 semanas), quando comparados a estudos que utilizaram menos ou mais dias como cortes. Existe, no entanto, uma predominância de estudos que utilizaram como critério clínico a tosse entre 2 e 3 semanas, o que pode ter influenciado a quantidade de estimativas disponíveis. Diferentemente, para a especificidade não é possível encontrar uma tendência tão clara, o que é compatível com a própria história da tuberculose: embora a tosse seja um sintoma cardinal, a doença pode se manifestar de diversas formas. A ausência da tosse crônica não serve, por exemplo, para afastar a possibilidade de TB, embora a sua presença, em um ambiente com alta prevalência, seja importante para trazer ao médico a consideração sobre o diagnóstico.

Para a razão de chances diagnóstica (DOR), os valores encontrados estão muito distantes entre si (desde o valor de 0,05, que representaria uma situação em que a tosse crônica serve para diagnosticar mais outras condições do que a própria TB, até o valor de 12,67, que indica uma situação em que a chance de um indivíduo com a TB estar apresentando tosse crônica é 12 vezes superior do que um indivíduo sem a doença). Isso indica que a acurácia da tosse crônica variou grandemente entre estudos. Apesar disso, vale ressaltar que o uso da DOR como medida sumária de acurácia diagnóstica tem a vantagem de permitir que um único número represente ao leitor a utilidade do teste no diagnóstico, mas tem a desvantagem de gerar de um dado

com pouca relevância clínica direta aos profissionais da saúde que se beneficiariam do trabalho, uma vez que esta medida praticamente não é usada em apresentações de resultados dos estudos primários (MACASKILL e col, 2010). Além disso, sua interpretação não é tão intuitiva, uma vez que lida com chances ('odds'), e não probabilidades (BOSSUYT e col, 2013).

6.2 Limitações

Os resultados de uma revisão acabam sendo tão robustos quanto os resultados dos estudos que foram analisados. Neste contexto, as próprias limitações no desenho dos estudos acabam provocando uma importante limitação na revisão, como evidenciado pelo presente trabalho. Como mencionado anteriormente, diferenças nas metodologias dos estudos, diferenças nas conduções do estudo, diferenças nas características dos participantes, diferenças nas características das seleções e amostragens, diferenças na gravidade de apresentação da doença, diferenças no padrão de procura por atendimentos médicos, e diferenças na avaliação da tosse ou na realização do teste confirmatório acabam ressaltando as fraquezas evidenciadas pela atual revisão.

Além disso, o alto risco de viés identificado em múltiplos estudos, e a alta preocupação com a aplicabilidade dos estudos, fazem com que a presente revisão possa ter identificado um grupo de indivíduos que não representem de forma significativa a comunidade como um todo. Como o valor preditivo é diretamente relacionado a prevalência da doença no grupo avaliado, provavelmente esses vieses ocasionaram uma variabilidade no valor preditivo entre grupos com alta prevalência de doença (como nos estudos que avaliaram pacientes buscando atendimento médico, por sintomas respiratórios, em países de alta carga) e grupos com baixa prevalência de doença (como por exemplo grupos indígenas afastados dos locais de transmissão da doença).

6.3 Aplicações dos resultados e relevância dos achados

Como já descrito, apesar de considerarmos a tosse como sintoma cardinal, o diagnóstico de TB não é fácil ou inequívoco. Nesse sentido, uma revisão

compreensiva da literatura não teria o instrumental técnico suficiente para solucionar o problema do diagnóstico de TB. Entretanto, esta revisão é realizada em momento oportuno, pois o diagnóstico precoce e acertado de TB é uma das formas para controle da doença.

Atualmente existem duas formas de busca pelo diagnóstico da tuberculose: a busca passiva, realizada em pessoas portadoras de sintomas compatíveis com tuberculose que buscam atenção médica, e a busca ativa (ou *screening*), que é realizada através da busca de pessoas com a doença que não procuraram atendimento ainda. Esta segunda estratégia (*screening*) é definida pela OMS como “a identificação sistemática de pessoas com suspeita de TB ativa, em um grupo pré-determinado, usando testes, exames e outros procedimentos que possam ser realizados rapidamente” (WHO, 2013), e é justamente neste contexto em que a tosse crônica possa ter maior valor na detecção de TB para seu controle (FOX e col, 2018) (CLAASSENS e col, 2013).

Embora o diagnóstico passivo seja uma premissa fundamental para o diagnóstico de TB na maior parte do mundo, essa estratégia assume que todos os pacientes com TB vão eventualmente buscar atendimento médico (FOX e col, 2018), o que já sabemos não ser verdade pela própria característica biológica e clínica do quadro. Desta forma, o diagnóstico passivo sozinho perde a oportunidade de identificar, ao mínimo, um terço dos doentes (BLOOM, 2018).

Atualmente, a OMS é contra a realização de diagnóstico ativo de TB através de *screenings* em massa em todas as situações, reforçando que decisões sobre quando e de que forma a TB ativa deva ser pesquisada na população dependem de diversos fatores contextuais, como a situação epidemiológica do país, a capacidade dos serviços de saúde em absorverem os casos e a disponibilidade dos recursos logísticos, como testes e medicamentos (WHO, 2013). Neste sentido, a presente revisão acrescenta a esta recomendação novas evidências sobre a fragilidade do uso da tosse crônica como o teste inicial nas triagens realizadas em níveis populacionais gerais, e reforça a necessidade de estimativas específicas e contextualizadas para caracterizar o uso da tosse como sintoma de *screening*.

7. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos através desta revisão são altamente heterogêneos. Isto dificulta a delimitação de conclusões robustas e nos fez refletir sobre a adequação de uma meta-análise para sintetizá-los. A tosse crônica como sintoma a ser considerado para o rastreio de pacientes com tuberculose pulmonar é um sintoma com alta variabilidade de valores preditivos positivos, a depender do contexto onde ela é considerada, podendo variar entre valores completamente negligenciáveis (0%) até valores relativamente altos (61,49%).

A maior capacidade preditiva positiva acontece durante a triagem de pacientes sintomáticos que buscam atendimento médico em serviços de atenção à saúde por seus sintomas (ou seja, através da vigilância passiva), e não através da busca de indivíduos na comunidade (ou seja, através da vigilância ativa, como preconizado em nosso país).

Considerando os demais indicadores de acurácia diagnóstica, a tosse crônica não foi específica e nem sensível para a TB, o que significa que nem sua presença nem sua ausência são suficientes para diagnosticar ou afastar a TB. As razões de chances diagnósticas da tosse variaram entre valores de baixa acurácia até mesmo de nulidade, independente da duração que era utilizada para categorizar a tosse.

Desta forma, consideramos que para a tosse crônica ser utilizada de forma adequada como parte da avaliação de vigilância para a TB, se justifica a realização de levantamentos específicos desta estimativa em cada contexto populacional, para que então possa ser incorporada com propriedade. Estes levantamentos são imprescindíveis para avaliar o papel da tosse crônica como teste de triagem na investigação da tuberculose, dado que as medidas de controle da tuberculose nunca serão suficientes se não conseguirmos cortar a cadeia de transmissão precocemente através do diagnóstico acurado.

8. REFERÊNCIAS

AGUIRRE S, CUELLAR CM, HERRERO MB, CORTESI GC, ROMERO NG, ALVAREZ M, BRAGA JU. **Prevalence of tuberculosis respiratory symptoms and associated factors in the indigenous populations of Paraguay (2012).** Mem Inst Oswaldo Cruz. 2017 Jul;112(7):474-484.

ALUOCH JA; OYOO D; SWAI OB. **A Study of The Use of Maternity And Child Welfare Clinics In Case-Finding For Pulmonary Tuberculosis In Kenya.** Tubercle, 68, N. 2, P. 93-103, 1987.

ALUOCH JA, SWAI OB, EDWARDS EA, STOTT H, DARBYSHIRE JH, FOX W, STEPHENS RJ. **Studies of case-finding for pulmonary tuberculosis in outpatients at 4 district hospitals in Kenya.** Tubercle. 1985 Dec;66(4):237-49. doi: 10.1016/0041-3879(85)90061-3.

ALVI AR, HUSSAIN SF, SHAH MA, KHALIDA M, SHAMSUDIN M. **Prevalence of pulmonary tuberculosis on the roof of the world.** Int J Tuberc Lung Dis. 1998 Nov;2(11):909-13.

AMENUVEGBE, G. K.; FRANCIS, A.; FRED, B. **Low Tuberculosis Case Detection: A Community And Health Facility Based Study of Contributory Factors In The Nkwanta South District of Ghana.** BMC Res Notes, 9, P. 330, Jun 29 2016.

AYLES, H.; SCHAAP, A.; NOTA, A.; SISMANIDIS, C. ET AL. **Prevalence of Tuberculosis, Hiv And Respiratory Symptoms In Two Zambian Communities: Implications For Tuberculosis Control In The Era of HIV.** Plos One, 4, N. 5, P. E5602, 2009.

BANDA, H. T.; GAUSI, F.; HARRIES, A. D.; SALANIPONI, F. M. **Prevalence of Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis Among Prisoners In Malawi: A National Survey.** Int J Tuberc Lung Dis, 13, N. 12, P. 1557-1559, Dec 2009.

BASTOS, L. G.; FONSECA, L. S.; MELLO, F. C.; RUFFINO-NETTO, A. ET AL. **Prevalence of Pulmonary Tuberculosis Among Respiratory Symptomatic Subjects In An Out-Patient Primary Health Unit.** Int J Tuberc Lung Dis, 11, N. 2, P. 156-160, Feb 2007.

BELIZARIO JR, V.; ISIDORE TOTANES, F.; ANN ASUNCION, C.; DE LEON, W. ET AL. **Integrated Surveillance of Pulmonary Tuberculosis And Paragonimiasis In Zamboanga Del Norte, The Philippines.** Pathogens And Global Health, 108, N. 2, P. 95-102, 2014.

BESTE DJ, ESPASA M, BONDE B, KIERZEK AM, STEWART GR, MCFADDEN J. **The Genetic Requirements For Fast And Slow Growth In Mycobacteria.** Plos One. 2009 Apr 28;4(4):E5349.

BLOOM BR. **A Neglected Epidemic.** New England Journal of Medicine. 2018;378(3):291–3.

BOSSUYT P, DAVENPORT C, DEEKS J, HYDE C, LEEFLANG M, SCHOLTEN R. **Chapter 11: Interpreting results and drawing conclusions.** In: DEEKS JJ, BOSSUYT PM, GATSONIS C, **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 0.9.** The Cochrane Collaboration, 2013.

CAIN, K. P.; MCCARTHY, K. D.; HEILIG, C. M.; MONKONGDEE, P. ET AL. **An Algorithm For Tuberculosis Screening And Diagnosis In People With HIV.** New England Journal of Medicine, 362, N. 8, P. 707-716, 2010.

CASTRO, C. B. A.; DA COSTA, P. A.; RUFFINO-NETTO, A.; NOIA MACIEL, E. L. ET AL. **Assessment of A Clinical Score For Screening Suspected Pulmonary Tuberculosis Cases.** Revista De Saude Publica, 45, N. 6, Dec 2011.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the Guidelines Working Group.** MMWR Recomm Rep. 2001 Jul 27;50(RR-13):1-35

CHADHA, V. K.; ANJINAPPA, S. M.; RADE, K.; BASKARAN, D. ET AL. **Sensitivity And Specificity of Screening Tools And Smear Microscopy In Active Tuberculosis Case Finding.** Indian J Tuberc, 66, N. 1, P. 99-104, Jan 2019.

CHANDLER J, HIGGINS JPT, DEEKS JJ, DAVENPORT C, CLARKE MJ. **Chapter 1: Introduction.** In: HIGGINS JPT, CHURCHILL R, CHANDLER J, CUMPSTON MS, **Cochrane Handbook For Systematic Reviews of Interventions.** Cochrane, 2017.

CHO PSP, BIRRING SS, FLETCHER HV, TURNER RD. **Methods of Cough Assessment.** J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 Jul-Aug;7(6):1715-1723.

CHORBA TL. **Disease Surveillance.** In: THOMAS, J. AND WEBER, D., 2001. **Epidemiologic methods for the study of infectious diseases.** Oxford: Oxford University Press.

CLAASSENS M, VAN SCHALKWYK C, DEN HAAN L, ET AL. **High Prevalence of Tuberculosis And Insufficient Case Detection In Two Communities In The Western Cape, South Africa.** Plos One 2013;8(4):E58689.

CLAASSENS, M. M.; VAN SCHALKWYK, C.; FLOYD, S.; AYLES, H. ET AL. **Symptom Screening Rules To Identify Active Pulmonary Tuberculosis: Findings From The Zambian South African Tuberculosis And HIV/Aids Reduction (Zamstar) Trial Prevalence Surveys.** Plos One, 12, N. 3, P. E0172881, 2017.

COMISSÃO DE DETERMINANTES SOCIAIS EM SAÚDE (CDSS). WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Redução Das Desigualdades No Período De Uma Geração. Igualdade Na Saúde Através Da Acção Sobre Os Seus Determinantes Sociais.** Relatório Final Da Comissão Para Os Determinantes Sociais Da Saúde. Portugal: Who, 2010.

CRESWELL, J.; KHOWAJA, S.; CODLIN, A.; HASHMI, R. ET AL. **An Evaluation of Systematic Tuberculosis Screening At Private Facilities In Karachi, Pakistan.** Plos One, 9, N. 4, Apr 4 2014.

CRUZ-HERVERT, L. P.; GARCÍA-GARCÍA, L.; FERREYRA-REYES, L.; BOBADILLA-DEL-VALLE, M. ET AL. **Tuberculosis In Ageing: High Rates, Complex Diagnosis And Poor Clinical Outcomes.** Age Ageing, 41, N. 4, P. 488-495, Jul 2012.

DALEY CL, GOTWAY MB, JASMER RM. **Radiographic Manifestations of Tuberculosis: A Primer For Clinicians.** Second Edition San Francisco: Curry International Tuberculosis Center; January 2011.

DAVIS, J. L.; WORODRIA, W.; KISEMBO, H.; METCALFE, J. Z. ET AL. **Clinical And Radiographic Factors Do Not Accurately Diagnose Smear-Negative Tuberculosis In Hiv-Infected Inpatients In Uganda: A Cross-Sectional Study.** Plos One, 5, N. 3, P. E9859, Mar 26 2010.

DE ALCÂNTARA, C. C. S.; KRITSKI, A. L.; FERREIRA, V. G.; FAÇANHA, M. C. ET AL. **Factors Associated With Pulmonary Tuberculosis Among Patients Seeking Medical Attention At Referral Clinics For Tuberculosis.** Jornal Brasileiro De Pneumologia, 38, N. 5, P. 622-629, 2012.

DE VET HCW, EISINGA A, RIPHAGEN II, AERTGEERTS B, PEWSNER D. **Chapter 7: Searching for Studies.** In: **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 0.4.** The Cochrane Collaboration, 2008

DEEKS JJ, HIGGINS JPT, ALTMAN DG, On Behalf of The Cochrane Statistical Methods Group. **Chapter 9: Analysing Data And Undertaking Metaanalyses.** In: HIGGINS JPT, CHURCHILL R, CHANDLER J, CUMPSTON MS, **Cochrane Handbook For Systematic Reviews of Interventions.** Cochrane, 2017.

DEEKS JJ, WISNIEWSKI S, DAVENPORT C. **Chapter 4: Guide to the contents of a Cochrane Diagnostic Test Accuracy Protocol.** In: DEEKS JJ, BOSSUYT PM, GATSONIS C, **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 1.0.0.** The Cochrane Collaboration, 2013.

DEL PORTILLO-MUSTIELES, E. C.; LANIADO-LABORÍN, R. **Active Case Finding of Pulmonary Tuberculosis Through Screening of Respiratory Symptomatics Using Sputum Microscopy: Is It Time To Change The Paradigm?** Tuberc Res Treat, 2013, P. 312824, 2013.

DHEDA K, BARRY CE 3RD, MAARTENS G. **Tuberculosis**. Lancet. 2016 Mar 19;387(10024):1211-26. Erratum In: Lancet. 2016 May 21;387(10033):2092. Lancet. 2016 Mar 19;387(10024):1162. Lancet. 2016 Mar 19; 387(10024):1162.

DOUCETTE K, COOPER R. **Chapter 131: Tuberculosis**. In: **Fishman's Pulmonary Diseases And Disorders**, 5th Ed, GRIPPI MA (ED), ELIAS JA (ED), FISHMAN JA (ED), KOTLOFF RM (ED), Pp 2012 - 2031. McGraw-Hill, New York 2015.

EDEN J, LEVIT L, BERG A, MORTON S. **Finding What Works In Health Care: Standards For Systematic Reviews**. Washington (Dc): National Academies Press (US); 2011.

ELISO, E.; MEDHIN, G.; BELAY, M. **Prevalence of Smear Positive Pulmonary Tuberculosis Among Outpatients Presenting With Cough of Any Duration In Shashogo Woreda, Southern Ethiopia**. BMC Public Health, 15, P. 112, Feb 10 2015.

ENOS, M.; SITIENEI, J.; ONG'ANG'O, J.; MUNGAI, B. ET AL. **Kenya Tuberculosis Prevalence Survey 2016: Challenges And Opportunities of Ending TB In Kenya**. Plos One, 13, N. 12, P. E0209098, 2018.

ESCOBAR AL, COIMBRA JR. CCEA, CAMACHO LA, PORTELA MC. **Tuberculose Em Populações Indígenas De Rondônia, Amazônia, Brasil**. Cad. Saúde Pública. 2001 Mar 17(2); 285-298.

EUSEBI P. **Diagnostic accuracy measures**. Cerebrovasc Dis. 2013;36(4):267-72. doi: 10.1159/000353863. Epub 2013 Oct 16.

FOX GJ, NHUNG NV, SY DN, HOA NL, ANH LT, ANH NT, ET AL. **Household-Contact Investigation For Detection of Tuberculosis In Vietnam**. New England Journal of Medicine. 2018;378(3):221–9.

GBD TUBERCULOSIS COLLABORATORS. **Global, Regional, And National Burden of Tuberculosis, 1990-2016: Results From The Global Burden of Diseases, Injuries, And Risk Factors 2016 Study**. Lancet Infect Dis. 2018 Dec;18(12):1329-1349.

GEBREEGZIABIHER, D.; ADANE, K.; ABEBE, M. **A Survey On Undiagnosed Active Pulmonary Tuberculosis Among Pregnant Mothers In Mekelle And Surrounding Districts In Tigray, Ethiopia**. International Journal of Mycobacteriology, 6, N. 1, P. 43-46, Jan-Mar 2017.

GLAS AS, LIJMER JG, PRINS MH, BONSEL GJ, BOSSUYT PM. **The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance**. J Clin Epidemiol. 2003 Nov;56(11):1129-35.

GORDIS, L. (2014). **Epidemiology** (Fifth Edition.). Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders.

GRIESEL, R.; STEWART, A.; VAN DER PLAS, H.; SIKHONDZE, W. ET AL. **Optimizing Tuberculosis Diagnosis In Human Immunodeficiency Virus-Infected Inpatients Meeting The Criteria of Seriously Ill In The World Health Organization Algorithm.** Clin Infect Dis, 66, N. 9, P. 1419-1426, Apr 17 2018.

HARGREAVES JR, BOCCIA D, EVANS CA, ADATO M, PETTICREW M, PORTER JD. **The Social Determinants of Tuberculosis: From Evidence To Action.** Am J Public Health. 2011 Apr;101(4):654-62.

HARLING G, CASTRO MC. **A Spatial Analysis of Social And Economic Determinants of Tuberculosis In Brazil.** Health & Place. 2014;25:56–67.
HARLING G, NETO ASL, SOUSA GS, MACHADO MMT, CASTRO MC. **Determinants of Tuberculosis Transmission And Treatment Abandonment In Fortaleza, Brazil.** BMC Public Health. 2017;17(1).

HIGGINS JPT, ALTMAN DG, STERNE JAC. **Chapter 8: Assessing Risk of Bias In Included Studies.** In: HIGGINS JPT, CHURCHILL R, CHANDLER J, CUMPSTON MS, **Cochrane Handbook For Systematic Reviews of Interventions**, Cochrane, 2017.

HORSBURGH CR JR, RUBIN EJ. Clinical Practice. **Latent Tuberculosis Infection In The United States.** N Engl J Med. 2011 Apr 14;364(15):1441-8.

HUANG Y, TAN C, WU J, CHEN M, WANG Z, LUO L, ZHOU X, LIU X, HUANG X, YUAN S, CHEN C, GAO F, HUANG J, SHAN H, LIU J. **Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase.** Respir Res. 2020 Jun 29;21(1):163.

IRWIN RS, BAUMANN MH, BOLSER DC, BOULET LP, BRAMAN SS, BRIGHTLING CE, BROWN KK, CANNING BJ, CHANG AB, DICPINIGAITIS PV, ECCLES R, GLOMB WB, GOLDSTEIN LB, GRAHAM LM, HARGREAVE FE, KVALE PA, LEWIS SZ, MCCOOL FD, MCCRORY DC, PRAKASH UBS, PRATTER MR, ROSEN MJ, SCHULMAN E, SHANNON JJ, HAMMOND CS, TARLO SM. **Diagnosis And Management of Cough Executive Summary: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.** Chest. 2006 Jan;129(1 Suppl):1s-23s.

IRWIN RS, BOULET LP, CLOUTIER MM, FULLER R, GOLD PM, HOFFSTEIN V, ING AJ, MCCOOL FD, O'BYRNE P, POE RH, PRAKASH UB, PRATTER MR, RUBIN BK. **Managing Cough As A Defense Mechanism And As A Symptom. A Consensus Panel Report of The American College of Chest Physicians.** Chest. 1998 Aug;114(2 Suppl Managing):133s-181s.

IRWIN RS, MADISON JM. **The Diagnosis And Treatment of Cough.** N Engl J Med. 2000 Dec 7;343(23):1715-21.

IYER VN, LIM KG. **Chronic Cough: An Update.** Mayo Clin Proc. 2013. Oct;88(10):1115-26.

JACOBS M, PELISSARI D, DIAZ-QUIJANO F. **Macrodetermined Racial Inequalities In Diagnostic Testing Among Tuberculosis Patients In Brazil.** Public Health. 2019;167:103–10.

LACOURSE SM, CRANMER LM, MATEMO D, KINUTHIA J, RICHARDSON BA, JOHN-STEWART G, HORNE DJ. **Tuberculosis Case Finding in HIV-Infected Pregnant Women in Kenya Reveals Poor Performance of Symptom Screening and Rapid Diagnostic Tests.** J Acquir Immune Defic Syndr. 2016 Feb 1;71(2):219-27.

LEFEBVRE C, GLANVILLE J, BRISCOE S, LITTLEWOOD A, MARSHALL C, METZENDORF M-I, NOEL-STORR A, RADER T, SHOKRANEH F, THOMAS J, WIELAND LS. **Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies.** In: HIGGINS JPT, THOMAS J, CHANDLER J, CUMPSTON MS, LI T, PAGE MJ, WELCH VA (eds). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.2** (updated February 2021). Cochrane, 2021.

LEWINSOHN DM, LEONARD MK, LOBUE PA, COHN DL, DALEY CL, DESMOND E, KEANE J, LEWINSOHN DA, LOEFFLER AM, MAZUREK GH, O'BRIEN RJ, PAI M, RICHELDI L, SALFINGER M, SHINNICK TM, STERLING TR, WARSHAUER DM, WOODS GL. **Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers For Disease Control And Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis In Adults And Children.** Clin Infect Dis. 2017;64(2):E1.

LIJMER JG, BOSSUYT PM, HEISTERKAMP SH. **Exploring sources of heterogeneity in systematic reviews of diagnostic tests.** Stat Med. 2002;21(11):1525-1537.

LOUDON RG, SPOHN SK. **Cough Frequency And Infectivity In Patients With Pulmonary Tuberculosis.** Am Rev Respir Dis. 1969 Jan;99(1):109-11.

MACASKILL P, GATSONIS C, DEEKS JJ, HARBORD RM, TAKWOINGI Y. **Chapter 10: Analysing and Presenting Results.** In: DEEKS JJ, BOSSUYT PM, GATSONIS C, **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 1.0.** The Cochrane Collaboration, 2010.

MANDREKAR JN. **Simple statistical measures for diagnostic accuracy assessment.** J Thorac Oncol. 2010;5(6):763-764.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS. **Brasil Livro Da Tuberculose: Plano Nacional Pelo Fim Da Tuberculose Como Problema De Saúde Pública.** Brasília (DF): Ministério Da Saúde; 2017.

_____. **“Tuberculose: O Que é, Causas, Sintomas, Tratamento, Diagnóstico e Prevenção.”** Saude.Gov.Br, página da internet, disponível em <<http://antigo.saude.gov.br/saude-de-a-z/tuberculose>>. Acessada em Outubro de 2020.

_____. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: **Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica**. Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2014.

_____. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE DOENÇAS DE CONDIÇÕES CRÔNICAS E INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS. **Boletim Epidemiológico Especial: Tuberculose 2020**. Brasília (Df): Ministério Da Saúde; 2020.

_____. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Manual De Recomendações Para O Controle Da Tuberculose No Brasil** / Ministério Da Saúde, Secretaria De Vigilância Em Saúde, Departamento De Vigilância Epidemiológica. – Brasília : Ministério Da Saúde, 2011.

_____. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Manual De Recomendações Para O Controle Da Tuberculose No Brasil** / Ministério Da Saúde, Secretaria De Vigilância Em Saúde, Departamento De Vigilância Epidemiológica. – Brasília : Ministério Da Saúde, 2019.

MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, ALTMAN DG; PRISMA GROUP. **Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement**. PLoS Med. 2009 Jul 21;6(7):e1000097.

NGADAYA, E. S.; MFINANGA, G. S.; WANDWALO, E. R.; MORKVE, O. **Detection of Pulmonary Tuberculosis Among Patients With Cough Attending Outpatient Departments In Dar Es Salaam, Tanzania: Does Duration of Cough Matter?** BMC Health Serv Res, 9, P. 112, Jul 1 2009a.

NGADAYA, E. S.; MFINANGA, G. S.; WANDWALO, E. R.; MORKVE, O. **Pulmonary Tuberculosis Among Women With Cough Attending Clinics For Family Planning And Maternal And Child Health In Dar Es Salaam, Tanzania**. BMC Public Health, 9, P. 278, Aug 3 2009b.

NGUYEN BINH, H.; DINH NGOC, S.; NGUYEN VIET, N.; Tiemersma, E. W. Et Al. **National Survey of Tuberculosis Prevalence In Viet Nam**. Bulletin of The World Health Organization, 88, N. 4, P. 273-280, Apr 2010.

NGUYEN, H. V.; TIEMERSMA, E. W.; NGUYEN, H. B.; COBELENS, F. G. J. ET AL. **The Second National Tuberculosis Prevalence Survey In Vietnam**. Plos One, 15, N. 4, P. E0232142, 2020.

PELISSARI DM, BARTHOLOMAY P, JACOBS MG, ARAKAKI-SANCHEZ D, ANJOS DSOD, COSTA MLDS, Et Al. **Offer of Primary Care Services And Detection of Tuberculosis Incidence In Brazil**. Revista De Saúde Pública. 2018;52:53.B.

PELISSARI DM, DIAZ-QUIJANO FA. **Impact of Alcohol Disorder And The Use of Illicit Drugs On Tuberculosis Treatment Outcomes: A Retrospective Cohort Study**. Archives of Public Health. 2018;76(1).

PELISSARI DM, ROCHA MS, BARTHOLOMAY P, SANCHEZ MN, DUARTE EC, ARAKAKI-SANCHEZ D, ET AL. **Identifying Socioeconomic, Epidemiological And Operational Scenarios For Tuberculosis Control In Brazil: An Ecological Study**. BMJ Open. 2018;8(6).A.

QADEER, E.; FATIMA, R.; YAQOOB, A.; TAHSEEN, S. ET AL. **Population Based National Tuberculosis Prevalence Survey Among Adults (> 15 Years) In Pakistan, 2010-2011**. Plos One, 11, N. 2, Feb 10 2016.

REITSMA JB, RUTJES AWS, WHITING P, VLASSOV VV, LEEFLANG MMG, DEEKS JJ. **Chapter 9: Assessing methodological quality**. In: DEEKS JJ, BOSSUYT PM, GATSONIS C (EDITORS), **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 1.0.0**. The Cochrane Collaboration, 2009.

RIVERA, V. R.; JEAN-JUSTE, M. A.; GLUCK, S. C.; REEDER, H. T. ET AL. **Diagnostic Yield of Active Case Finding For Tuberculosis And Hiv At The Household Level In Slums In Haiti**. Int J Tuberc Lung Dis, 21, N. 11, P. 1140-1146, Nov 1 2017.

ROMERO-SANDOVAL, N. C.; FLORES-CARRERA, O. F.; SÁNCHEZ-PÉREZ, H. J.; SÁNCHEZ-PÉREZ, I. ET AL. **Pulmonary Tuberculosis In An Indigenous Community In The Mountains of Ecuador**. Int J Tuberc Lung Dis, 11, N. 5, P. 550-555, May 2007.

ROSEN MJ. **Chronic Cough Due To Tuberculosis And Other Infections: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines**. Chest. 2006 Jan;129(1 Suppl):197s-201s.

ROSSETTO M, BRAND ÉM, HAHN GV, OLIVEIRA DLLC, TEIXEIRA LB. **Epidemiological profile of tuberculosis cases with HIV coinfection in Porto Alegre city, Brazil**. Rev Bras Enferm. 2019 Sep 16;72(5):1211-1218.

SACCHI FP, PRAÇA RM, TATARA MB, SIMONSEN V, FERRAZOLI L, CRODA MG, SUFFYS PN, KO AI, ANDREWS JR, CRODA J. **Prisons as reservoir for community transmission of tuberculosis, Brazil**. Emerg Infect Dis. 2015 Mar;21(3):452-5.

SAMPSON M, MCGOWAN J. **Errors In Search Strategies Were Identified By Type And Frequency**. J Clin Epidemiol. 2006 Oct;59(10):1057-63.

SANCHEZ-PEREZ, H. J.; FLORES-HERNÁNDEZ, J. A.; JANSÁ, J. M.; CAYLÁ, J. A. ET AL. **Pulmonary Tuberculosis And Associated Factors In Areas of High Levels of Poverty In Chiapas, Mexico**. International Journal of Epidemiology, 30, N. 2, P. 386-393, 2001.

SANCHEZ-PEREZ, H. J.; GIL, M.; HALPERIN, D. **Pulmonary Tuberculosis In The Border Region of Chiapas, Mexico**. International Journal of Tuberculosis And Lung Disease, 2, N. 1, P. 37-43, Jan 1998.

SCHAAF HS, BEYERS N, GIE RP, NEL ED, SMUTS NA, SCØTT FE, DONALD PR, FOURIE PB. **Respiratory tuberculosis in childhood: the diagnostic value of clinical features and special investigations**. Pediatr Infect Dis J. 1995 Mar;14(3):189-94.

SEKANDI, J. N.; LIST, J.; LUZZE, H.; YIN, X. P. ET AL. **Yield of Undetected Tuberculosis And Human Immunodeficiency Virus Coinfection From Active Case Finding In Urban Uganda**. Int J Tuberc Lung Dis, 18, N. 1, P. 13-19, Jan 2014.

SEKANDI, J. N.; NEUHAUSER, D.; SMYTH, K.; WHALEN, C. C. **Active Case Finding of Undetected Tuberculosis Among Chronic Coughers In A Slum Setting In Kampala, Uganda**. Int J Tuberc Lung Dis, 13, N. 4, P. 508-513, Apr 2009.

SEMUNIGUS, T.; TESSEMA, B.; ESHETIE, S.; MOGES, F. **Smear Positive Pulmonary Tuberculosis And Associated Factors Among Homeless Individuals In Dessie And Debre Birhan Towns, Northeast Ethiopia**. Annals of Clinical Microbiology And Antimicrobials, 15, Aug 31 2016.

SEPKOWITZ KA. **How Contagious Is Tuberculosis?** Clin Infect Dis. 1996 Nov;23(5):954-62.

SHRESTHA, P.; SHAKYA, M.; CAWS, M.; SHRESTHA, S. ET AL. **Tuberculosis In Staff And Students of Patan Hospital**. J Nepal Health Res Counc, 15, N. 3, P. 268-274, Jan 1 2018.

SILVA, D. R.; MÜLLER, A. M.; DA SILVA TOMASINI, K.; DE TARSO ROTH DALCIN, P. ET AL. **Active Case Finding of Tuberculosis (TB) In An Emergency Room In A Region With High Prevalence of TB In Brazil**. Plos One, 9, N. 9, 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. **II Diretrizes Brasileiras No Manejo Da Tosse Crônica**. J. Bras. Pneumol. 2006 Nov; 32(Suppl 6): S403-S446.

STERNE JAC, EGGER M, MOHER D, BOUTRON I. **Chapter 10: Addressing Reporting Biases**. In: HIGGINS JPT, CHURCHILL R, CHANDLER J, CUMPSTON MS, **Cochrane Handbook For Systematic Reviews of Interventions**. Cochrane, 2017.

TADESSE, T.; DEMISSIE, M.; BERHANE, Y.; KEBEDE, Y. ET AL. **Two-Thirds of Smear-Positive Tuberculosis Cases In The Community Were Undiagnosed In Northwest Ethiopia: Population Based Cross-Sectional Study**. Plos One, 6, N. 12, 2011.

TENFORDE MW, KIM SS, LINDSELL CJ, BILLIG ROSE E, SHAPIRO NI, FILES DC, GIBBS KW, ERICKSON HL, STEINGRUB JS, SMITHLINE HA, GONG MN, ABOODI MS, EXLINE MC, HENNING DJ, WILSON JG, KHAN A, QADIR N, BROWN SM, PELTAN ID, RICE TW, HAGER DN, GINDE AA, STUBBLEFIELD WB, PATEL MM, SELF WH, FELDSTEIN LR; IVY NETWORK INVESTIGATORS; CDC COVID-19 RESPONSE TEAM; IVY NETWORK INVESTIGATORS.

Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network - United States, March-June 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Jul 31;69(30):993-998.

THOMAS, A.; CHANDRASEKARAN, V.; JOSEPH, P.; RAO, V. B. ET AL. **Increased Yield of Smear Positive Pulmonary TB Cases By Screening Patients With > Or =2 Weeks Cough, Compared To > Or =3 Weeks And Adequacy of 2 Sputum Smear Examinations For Diagnosis.** Indian J Tuberc, 55, N. 2, P. 77-83, Apr 2008.

TIEMERSMA EW, WERF MJVD, BORGDORFF MW, WILLIAMS BG, NAGELKERKE NJD. **Natural History of Tuberculosis: Duration And Fatality of Untreated Pulmonary Tuberculosis In Hiv Negative Patients: A Systematic Review.** Plos One. 2011;6(4).

TURNER RD, BOTHAMLEY GH. **Cough And The Transmission of Tuberculosis.** J Infect Dis. 2015 May 1;211(9):1367-72.

TURNER RD. **Cough in pulmonary tuberculosis: Existing knowledge and general insights.** Pulm Pharmacol Ther. 2019;55:89-94.

VIANA PVS, CODENOTTI SB, BIERRENBACH AL, BASTA PC. **Tuberculose entre crianças e adolescentes indígenas no Brasil: fatores associados ao óbito e ao abandono do tratamento [Tuberculosis in indigenous children and adolescents in Brazil: factors associated with death and treatment dropout].** Cad Saude Publica. 2019 Aug 19;35Suppl 3(Suppl 3):e00074218.

VELASCO BACA, S.; ALVARADO GUTIÉRREZ, T.; SAN PEDRO HERNÁNDEZ, R.; PERALTA ROMERO, J. J. **Detection of Pulmonary Tuberculosis Through Directed Screening In A Family Medicine Unit.** Atencion Familiar, 26, N. 1, P. 3-7, 2019.

VYNNYCKY E, FINE PE. **The Natural History of Tuberculosis: The Implications of Age-Dependent Risks of Disease And The Role of Reinfection.** Epidemiol Infect. 1997 Oct;119(2):183-201.

WANG, L.; ZHANG, H.; RUAN, Y.; CHIN, D. P. ET AL. **Tuberculosis Prevalence In China, 1990-2010; A Longitudinal Analysis of National Survey Data.** Lancet, 383, N. 9934, P. 2057-2064, Jun 14 2014.

WEI, X.; ZHANG, X.; YIN, J.; WALLEY, J. ET AL. **Changes In Pulmonary Tuberculosis Prevalence: Evidence From The 2010 Population Survey In A Populous Province of China.** BMC Infectious Diseases, 14, N. 1, 2014.

WHITING PF, RUTJES AW, WESTWOOD ME, MALLETT S, DEEKS JJ, REITSMA JB, LEEFLANG MM, STERNE JA, BOSSUYT PM; QUADAS-2 GROUP. **QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies.** Ann Intern Med. 2011 Oct 18;155(8):529-36.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Tuberculosis Report 2016.** Switzerland; 2016.

_____. **Global Tuberculosis Report 2018.** Geneva; 2018.

_____. **Global Tuberculosis Report 2020.** Geneva; 2020.

_____. **Practical Approach To Lung Health: Manual Initiating PAL Implementation.** Geneva: 2008.

_____. Systematic Screening For Active Tuberculosis: Principles And Recommendations. Geneva: 2013.

ZULUAGA, L.; BETANCUR, C.; ABAUNZA, M.; LONDOÑO, J. **Prevalences of Tuberculosis And Other Respiratory Diseases Among People Over Age 15 In The Northeast Sector of Medellín, Colombia.** Bull Pan Am Health Organ, 26, N. 3, P. 247-255, 1992.

ZUMLA A, RAVIGLIONE M, HAFNER R, VON REYN CF. **Tuberculosis.** N Engl J Med. 2013 Feb 21;368(8):745-55.

9. APÊNDICES

APÊNDICE 1 – Estratégias de seleção dos descritores utilizados para a busca em bases de dados eletrônicas

MEDLINE

Ordem de Pesquisa	Detalhes da Pesquisa	Quantidade de resultados
1	"tuberculosi"[All Fields] OR "tuberculosis"[MeSH Terms] OR "tuberculosis"[All Fields] OR "tuberculoses"[All Fields] OR "tuberculosis s"[All Fields]	263.202
2	"signs and symptoms, respiratory"[MeSH Terms] OR ("signs"[All Fields] AND "symptoms"[All Fields] AND "respiratory"[All Fields]) OR "respiratory signs and symptoms"[All Fields] OR ("respiratory"[All Fields] AND "symptoms"[All Fields]) OR "respiratory symptoms"[All Fields]	204.657
3	"cough"[MeSH Terms] OR "cough"[All Fields] OR "coughing"[All Fields] OR "coughs"[All Fields] OR "coughed"[All Fields]	61.783
4	("tuberculosi"[All Fields] OR "tuberculosis"[MeSH Terms] OR "tuberculosis"[All Fields] OR "tuberculoses"[All Fields] OR "tuberculosis s"[All Fields]) AND ("signs and symptoms, respiratory"[MeSH Terms] OR ("signs"[All Fields] AND "symptoms"[All Fields] AND "respiratory"[All Fields]) OR "respiratory signs and symptoms"[All Fields] OR ("respiratory"[All Fields] AND "symptoms"[All Fields]) OR "respiratory	1.019

	symptoms"[All Fields]) AND ("cough"[MeSH Terms] OR "cough"[All Fields] OR "coughing"[All Fields] OR "coughs"[All Fields] OR "coughed"[All Fields])	
--	--	--

EMBASE

Ordem de Pesquisa	Detalhes da Pesquisa	Quantidade de resultados
1	'human'/exp	22.428.466
2	'chronic cough'/exp OR 'chronic cough' OR 'respiratory symptom'/exp	8.204
3	'tuberculosis'/exp	297.645
4	'human'/exp AND ('chronic cough'/exp OR 'chronic cough' OR 'respiratory symptom'/exp) AND 'tuberculosis'/exp	602

SCOPUS

Ordem de Pesquisa	Detalhes da Pesquisa	Quantidade de resultados
1	'human'/exp	609.622
2	chronic AND cough'/exp	1.210
3	respiratory AND symptom'/exp	9.875
4	('chronic AND cough'/exp) OR ('respiratory AND symptom'/exp)	10.637
5	tuberculosis'/exp	12.055
6	('human'/exp) AND (('chronic AND cough'/exp) OR ('respiratory AND symptom'/exp)) AND ('tuberculosis'/exp)	774

APÊNDICE 2 – Questões norteadoras para avaliação dos artigos de acordo com o instrumento “QUADAS-2”

Quadro – Respostas às questões norteadoras para avaliação de risco de viés e aplicabilidade, de acordo com o instrumento “QUADAS-2”

Estudos	Seleção dos Pacientes			Teste Índice		Padrão de Referência		Fluxo			
	Amostragem consecutiva ou aleatória?	Caso-Controle foi evitado?	O estudo evitou exclusões inapropriadas?	Os resultados da tosse foram avaliados sem saber os resultados do teste de referência?	A definição de tosse crônica foi pré-especificada?	O teste de referência provavelmente diagnosticou adequadamente os casos de tuberculose?	Os resultados do teste de referência foram avaliados sem saber os resultados do teste index?	Houve um intervalo apropriado entre teste índice e o teste de referência?	Todos os pacientes fizeram o teste de referência?	Todos os pacientes fizeram O mesmo teste de referência?	Todos os pacientes foram incluídos na análise?
Aguirre 2017	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Não
Ahmad 2019	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Incerto	Sim	Sim	Sim
Aluoch 1985	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não
Aluoch 1987	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não
Alvi 1998	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incerto	Não	Incerto	Não	Sim	Não
Amenuvegbe 2016	Não	Sim	Incerto	Sim	Sim	Incerto	Não	Incerto	Não	Sim	Não
Ayles 2009	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Não

Quadro – Respostas às questões norteadoras para avaliação de risco de viés e aplicabilidade, de acordo com o instrumento “QUADAS-2” (Continuação)

Estudos	Seleção dos Pacientes			Teste Índice		Padrão de Referência		Fluxo			
	Amostragem consecutiva ou aleatória?	Caso-Control e foi evitado?	O estudo evitou exclusões inapropriadas?	Os resultados da tosse foram avaliados sem saber os resultados do teste de referência?	A definição de tosse crônica foi pré-especificada?	O teste de referência provavelmente diagnosticou adequadamente os casos de tuberculose?	Os resultados do teste de referência foram avaliados sem saber os resultados do teste index?	Houve um intervalo apropriado entre teste índice e o teste de referência?	Todos os pacientes fizeram o teste referência?	Todos os pacientes fizeram O mesmo teste referência?	Todos os pacientes foram incluídos na análise?
Banda 2009	Sim	Sim	Incerto	Sim	Sim	Incerto	Não	Incerto	Não	Não	Não
Bastos 2007	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não
Belizario 2014	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Não	Incerto	Não	Sim	Não
Cain 2010	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Castro 2011	Incerto	Sim	Incerto	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Incerto	Não
Chadha 2019	Sim	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	Incerto	Não	Incerto	Não
Claassens 2017	Sim	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	Incerto	Não	Sim	Não

Quadro – Respostas às questões norteadoras para avaliação de risco de viés e aplicabilidade, de acordo com o instrumento “QUADAS-2” (Continuação)

Estudos	Seleção dos Pacientes			Teste Índice		Padrão de Referência		Fluxo			
	Amostragem consecutiva ou aleatória?	Caso-Controle foi evitado?	O estudo evitou exclusões inapropriadas?	Os resultados da tosse foram avaliados sem saber os resultados do teste de referência?	A definição de tosse crônica foi pré-especificada?	O teste de referência provavelmente diagnosticou adequadamente os casos de tuberculose?	Os resultados do teste de referência foram avaliados sem saber os resultados do teste index?	Houve um intervalo apropriado entre teste índice e o teste de referência?	Todos os pacientes fizeram o teste de referência?	Todos os pacientes fizeram o mesmo teste de referência?	Todos os pacientes foram incluídos na análise?
Creswell 2014	Não	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Não	Incerto	Não	Sim	Não
Cruz-Hervert 2012	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Incerto	Não	Não	Sim	Não	Não
Davis 2010	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não
de Alcântara 2012	Incerto	Sim	Incerto	Sim	Sim	Incerto	Não	Incerto	Sim	Incerto	Não
Del Portillo-Mustieles 2013	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Incerto	Não	Incerto	Não	Não	Não

Quadro – Respostas às questões norteadoras para avaliação de risco de viés e aplicabilidade, de acordo com o instrumento “QUADAS-2” (Continuação)

Estudos	Seleção dos Pacientes			Teste Índice		Padrão de Referência		Fluxo			
	Amostragem consecutiva ou aleatória?	Caso-Controlle foi evitado?	O estudo evitou exclusões inapropriadas?	Os resultados da tosse foram avaliados sem saber os resultados do teste de referência?	A definição de tosse crônica foi pré-especificada?	O teste de referência provavelmente diagnosticou adequadamente os casos de tuberculose?	Os resultados do teste de referência foram avaliados sem saber os resultados do teste index?	Houve um intervalo apropriado entre teste índice e o teste de referência?	Todos os pacientes fizeram o teste de referência?	Todos os pacientes fizeram o mesmo teste de referência?	Todos os pacientes foram incluídos na análise?
Eliso 2015	Não	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
Enos 2018	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Incerto	Não	Não	Não
Gebreegziabiher 2017	Sim	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Não	Sim	Sim
Griesel 2018	Incerto	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim
Hoa 2010	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Incerto	Não	Não	Sim
LaCourse 2016	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
Ngadaya 2009a	Não	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Incerto	Não	Sim	Sim	Sim

Quadro – Respostas às questões norteadoras para avaliação de risco de viés e aplicabilidade, de acordo com o instrumento “QUADAS-2” (Continuação)

Estudos	Seleção dos Pacientes			Teste Índice		Padrão de Referência		Fluxo			
	Amostragem consecutiva ou aleatória?	Caso-Controle foi evitado?	O estudo evitou exclusões inapropriadas?	Os resultados da tosse foram avaliados sem saber os resultados do teste de referência?	A definição de tosse crônica foi pré-especificada?	O teste de referência provavelmente diagnosticou adequadamente os casos de tuberculose?	Os resultados do teste de referência foram avaliados sem saber os resultados do teste index?	Houve um intervalo apropriado do entre teste índice e o teste de referência?	Todos os pacientes fizeram o teste de referência?	Todos os pacientes fizeram O mesmo teste de referência?	Todos os pacientes foram incluídos na análise?
Ngadaya 2009b	Não	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Incerto	Não	Sim	Sim	Sim
Nguyen 2020	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Não	Não	Sim
Qadeer 2016	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Não	Não	Sim
Rivera 2017	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Não	Não	Sim
Romero-Sandoval 2007	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Não	Sim	Não
Sanchez-Perez 1998	Incerto	Sim	Incerto	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Não	Não	Sim	Não

Quadro – Respostas às questões norteadoras para avaliação de risco de viés e aplicabilidade, de acordo com o instrumento “QUADAS-2” (Continuação)

Estudos	Seleção dos Pacientes			Teste Índice		Padrão de Referência		Fluxo			
	Amostragem consecutiva ou aleatória?	Caso-Control e foi evitado?	O estudo evitou exclusões inapropriadas?	Os resultados da tosse foram avaliados sem saber os resultados do teste de referência?	A definição de tosse crônica foi pré-especificada?	O teste de referência provavelmente diagnosticou adequadamente os casos de tuberculose?	Os resultados do teste de referência foram avaliados sem saber os resultados do teste index?	Houve um intervalo apropriado entre teste índice e o teste de referência?	Todos os pacientes fizeram o teste de referência?	Todos os pacientes fizeram O mesmo teste de referência?	Todos os pacientes foram incluídos na análise?
Sanchez-Perez 2001	Não	Sim	Incerto	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Não	Não	Não
Sekandi 2009	Sim	Sim	Incerto	sim	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Não	Sim	Não
Sekandi 2014	Sim	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Não
Semunigus 2016	Incerto	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
Shrestha 2018	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Não
Silva 2014	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Tadesse 2011	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Não	Sim	Não

Quadro – Respostas às questões norteadoras para avaliação de risco de viés e aplicabilidade, de acordo com o instrumento “QUADAS-2” (Continuação)

Estudos	Seleção dos Pacientes			Teste Índice		Padrão de Referência		Fluxo			
	Amostragem consecutiva ou aleatória?	Caso-Control e foi evitado ?	O estudo evitou exclusões inapropriadas?	Os resultados da tosse foram avaliados sem saber os resultados do teste de referência?	A definição de tosse crônica foi pré-especificada?	O teste de referência provavelmente diagnosticou adequadamente os casos de tuberculose?	Os resultados do teste de referência foram avaliados sem saber os resultados do teste index?	Houve um intervalo apropriado entre teste índice e o teste de referência?	Todos os pacientes fizeram o teste de referência?	Todos os pacientes fizeram O mesmo teste de referência?	Todos os pacientes foram incluídos na análise ?
Thomas 2008	Não	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
Velasco Baca 2019	Não	Não	Não	Sim	Sim	Incerto	Não	Incerto	Não	Sim	Não
Wang 2014	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
Wei 2014	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
Zuluaga 1992	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Não	Sim	Sim

APÊNDICE 3 – Características dos estudos selecionados para a revisão

Quadro – Características gerais dos estudos selecionados para a revisão

Referência	Ano de Início	Desenho do Estudo	Ordem de Coleta	País	População	Amostragem	Mínimo de dias para ser considerado tosse crônica	Teste Referência	N
Aguirre 2017	2012	Transversal	Prospectiva	Paraguai	Crianças e Adultos	Probabilística ou consecutiva	21	Cultura	24.352
Ahmad 2019	2008	Transversal	Prospectiva	Filipinas, Tanzânia	Adultos	Incerto	14	Cultura	406
Aluoch 1985	1979	Intervencionista	Prospectiva	Quênia	Crianças e Adultos	Não Probabilística	30	Combinação de Métodos	87.845
Aluoch 1987	1982	Intervencionista	Prospectiva	Quênia	Crianças e Adultos	Não probabilística	31	Baciloscopia	382
Alvi 1998	1996	Transversal	Prospectiva	Paquistão	Crianças e Adultos	Probabilística ou consecutiva	22	Baciloscopia	1.077
Amenuvegbe 2016	2012	Transversal	Retrospectiva	Gana	Crianças e Adultos	Não probabilística	14	Baciloscopia	3.987
Ayles 2009	2005	Transversal	Prospectiva	Zâmbia	Adultos	Probabilística ou consecutiva	21	Cultura	8.267
Banda 2009	2005	Transversal	Prospectiva	Malawi	Adultos Privados de Liberdade	Probabilística ou consecutiva	7	Baciloscopia	164
Bastos 2007	2003	Transversal	Prospectiva	Brasil	Adultos	Não probabilística	8	Cultura	7.174
Belizario 2014	2011	Transversal	Prospectiva	Filipinas	Crianças e Adultos	Incerto	14	Baciloscopia	836

Quadro – Características gerais dos estudos selecionados para a revisão (Continuação)

Referência	Ano de Início	Desenho do Estudo	Ordem de Coleta	País	População	Amostragem	Mínimo de dias para ser considerado tosse crônica	Teste Referência	N
Cain 2010	2006	Transversal	Prospectiva	Cambodia, Tailândia, Vietnam	Crianças e Adultos	Probabilística ou consecutiva	14	Cultura	1.768
Claassens 2017	2010	Transversal	Prospectiva	África do Sul, Zâmbia	Adultos	Probabilística ou consecutiva	14	Cultura	90.601
Creswell 2014	2012	Transversal	Retrospectiva	Paquistão	Crianças e Adultos	Não probabilística	14	Baciloscopia	529.447
Cruz-Hervert 2012	1995	Longitudinal	Retrospectiva	Mexico	Adultos	Não probabilística	15	Combinação de Métodos	12.252
Davis 2010	2007	Transversal	Prospectiva	Uganda	Adultos HIV+, com Baciloscopia Negativa	Probabilística ou consecutiva	14	Combinação de Métodos	202
de Alcântara 2012	2008	Transversal	Prospectiva	Brasil	Adultos	Não probabilística	14	Combinação de Métodos	233
Del Portillo-Mustieles 2013	2012	Transversal	Prospectiva	Mexico	Adultos	Não probabilística	14	Baciloscopia	122
Eliso 2015	2011	Transversal	Prospectiva	Quênia	Crianças e Adultos	Não probabilística	14	Baciloscopia	461
Enos 2018	2015	Transversal	Prospectiva	Quênia	Adultos	Probabilística ou consecutiva	15	Combinação de Métodos	63.050
Gebreegziabiher 2017	2014	Transversal	Prospectiva	Etiópia	Gestantes e Mães	Probabilística ou consecutiva	14	Cultura	9.600

Quadro – Características gerais dos estudos selecionados para a revisão (Continuação)

Referência	Ano de Início	Desenho do Estudo	Ordem de Coleta	País	População	Amostragem	Mínimo de dias para ser considerado tosse crônica	Teste Referência	N
Griesel 2018	2011	Longitudinal	Prospectiva	África do Sul	Adultos	Incerto	14	Cultura	484
Hoa 2010	2006	Transversal	Prospectiva	Vietnam	Adultos	Probabilística ou consecutiva	15	Combinação de Métodos	94.179
LaCourse 2016	2013	Transversal	Prospectiva	Quênia	Gestantes HIV+	Probabilística ou consecutiva	15	Cultura	388
Ngadaya 2009a	2007	Transversal	Prospectiva	Tanzânia	Crianças e Adultos	Não probabilística	14	Baciloscopia	2.214
Ngadaya 2009b	2007	Transversal	Prospectiva	Tanzânia	Gestantes e Mães	Não probabilística	14	Baciloscopia	749
Nguyen 2020	2017	Transversal	Prospectiva	Vietnam	Adultos	Probabilística ou consecutiva	15	Combinação de Métodos	61.763
Qadeer 2016	2010	Transversal	Prospectiva	Paquistão	Adultos	Probabilística ou consecutiva	15	Baciloscopia	105.913
Rivera 2017	2014	Transversal	Retrospectiva	Haiti	Crianças e Adultos	Probabilística ou consecutiva	14	Combinação de Métodos	104.097
Romero-Sandoval 2007	2001	Transversal	Prospectiva	Equador	Crianças e Adultos	Probabilística ou consecutiva	16	Baciloscopia	653
Sanchez-Perez 1998	1994	Transversal	Prospectiva	Mexico	Adultos	Incerto	16	Baciloscopia	221
Sekandi 2014	2008	Transversal	Prospectiva	Uganda	Adultos	Probabilística ou consecutiva	14	Combinação de Métodos	5.102

Quadro – Características gerais dos estudos selecionados para a revisão (Continuação)

Referência	Ano de Início	Desenho do Estudo	Ordem de Coleta	País	População	Amostragem	Mínimo de dias para ser considerado tosse crônica	Teste Referência	N
Sekandi 2009	2005	Transversal	Prospectiva	Uganda	Adultos	Probabilística ou consecutiva	14	Baciloscopia	930
Semunigus 2016	2014	Transversal	Prospectiva	Etiópia	Adultos	Incerto	14	Baciloscopia	351
Shrestha 2018	2014	Transversal	Prospectiva	Nepal	Profissionais de Saúde	Não probabilística	14	Combinação de Métodos	560
Silva 2014	2009	Transversal	Prospectiva	Brasil	Adultos	Não probabilística	14	Combinação de Métodos	31.267
Sánchez-Pérez 2001	1998	Transversal	Prospectiva	Mexico	Adultos	Não probabilística	15	Combinação de Métodos	11.274
Tadesse 2011	2010	Transversal	Prospectiva	Etiópia	Adultos	Probabilística ou consecutiva	15	Baciloscopia	23.690
Thomas 2008	2005	Transversal	Prospectiva	Índia	Adultos	Não probabilística	14	Baciloscopia	69.209
Velasco Baca 2019	2016	Transversal	Prospectiva	Mexico	Adultos	Não probabilística	15	Baciloscopia	85
Wang 2014	2010	Transversal	Prospectiva	China	Adultos	Probabilística ou consecutiva	15	Combinação de Métodos	252.940
Wei 2014	2010	Transversal	Prospectiva	China	Adultos	Probabilística ou consecutiva	14	Combinação de Métodos	54.279
Zuluaga 1992	1988	Transversal	Prospectiva	Colômbia	Adultos	Probabilística ou consecutiva	14	Baciloscopia	3.731

APÊNDICE 4 – Relação da acurácia da tosse crônica, utilizando o espaço ROC, considerando os estudos com baixo risco de viés

Figura – Gráfico de dispersão dos estudos de referência que possuíam baixo risco de viés, considerando a proporção de verdadeiros positivos (ou seja, a sensibilidade) (eixo y), a proporção de falsos positivos (ou seja, 1- especificidade) (eixo x), categorizados pela duração da tosse crônica, comparados com a linha de isodesempenho.