

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE PESQUISAS CLÍNICAS EVANDRO
CHAGAS

MESTRADO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

DULCE HELENA GONÇALVES OROFINO

**ACURÁCIA E CONFIABILIDADE DE TRÊS
REGRAS DE PREDIÇÃO CLÍNICA PARA O
DIAGNÓSTICO DE FARINGOAMIGDALITE
ESTREPTOCÓCICA, RIO DE JANEIRO, BRASIL.**

Rio de Janeiro

2011

ACURÁCIA E CONFIABILIDADE DE TRÊS REGRAS
DE PREDIÇÃO CLÍNICA PARA O DIAGNÓSTICO DE
FARINGOAMIGDALITES ESTREPTOCÓCICAS,
RIO DE JANEIRO, BRASIL.

DULCE HELENA GONÇALVES OROFINO

Dissertação apresentada ao Curso de Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção do grau de Mestre em Doenças Infecciosas.

Orientadores: Prof.Dra Sônia Regina Lambert Passos
Prof.Dr.Carlos Augusto Ferreira de Andrade

Rio de Janeiro

2011

AGRADECIMENTOS

Aos meus filhos, Alessandra, Daniela e Marcelo por me fazerem uma pessoa melhor a cada dia e por me ensinarem o que é verdadeiramente importante e o que é supérfluo na vida.

Ao meu marido, Raul, pelo exemplo de vida acadêmica.

A amiga Dra Regina Lana, que abriu as portas do IPEC para mim.

A minha orientadora Dra Sônia Regina Lambert Passos, pela competência e disponibilidade sem igual.

Ao meu co-orientador, Dr Carlos A.A.Ferreira, pelo acolhimento, disponibilidade e sensibilidade no convívio com as colegas da equipe do laboratório de epidemiologia clínica.

A Raquel Carvalhaes, pela competência no tratamento estatístico do estudo.

Ao Dr Daniel Nigri, que iniciou a pesquisa como aluno e já recebeu seu CRM, pela vontade de trabalhar em um estudo epidemiológico, tão distante do que é visto na graduação de Medicina.

A todas as crianças que me permitiram colher o *swab* de orofaringe, e àquelas que tiveram a coragem de dizer que “não abririam a boca de jeito nenhum”.

A todos os pacientes com febre reumática que eu atendi nesses 25 anos de assistência, que me motivaram a ir a campo para esta pesquisa.

A todos do IPEC pela extrema competência com que desempenham suas funções.

Aos colegas da Direção do Hospital Municipal Jesus, por terem, apesar de não haver dispensa de médicos da Secretaria Municipal de Saúde para realização de mestrado, criado condições em minha agenda de trabalho para que fosse possível a realização dessa pesquisa.

Aos colegas da Disciplina de Pediatria e Puericultura da Escola de Medicina Souza Marques, por terem executado minhas funções em todos os momentos em que tive que me ausentar nesses dois anos.

Ao amigo Dr. José Dias Rego, por ter viabilizado a aprovação da pesquisa no Hospital Prontobaby e as Dras. Martha Fabíola e Cristina Ortiz, pelo apoio.

Aos pediatras assistentes dos dois hospitais onde a pesquisa foi realizada, por terem tido a gentileza de aceitar colaborar com esta pesquisa, apesar do dia-a-dia tão atribulado nos serviços de pronto atendimento pediátrico, o que é bastante conhecido por todos que se dedicam a esta especialidade.

À bióloga Lúcia Werneck, pelo entusiasmo com que participou desse estudo.

Ao Programa de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico do IPEC/ FIOCRUZ e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio de Janeiro pelo apoio financeiro.

SUMÁRIO	Página
Introdução	1
1.1 Faringoamigdalites	1
1.2 Regras de Predição Clínica.....	5
1.3 Febre Reumática.....	6
1.4 Validade e Confiabilidade de testes diagnósticos	8
Justificativa	10
Objetivo Geral.....	11
3.1 Objetivos Específicos	11
Métodos, Resultados e Discussão (Artigo científico)	12.
Conclusões.....	29
Limitações.....	30
Desdobramentos.....	31
Referências Bibliográficas	32
Equipe.....	37
Anexo A (TCLE).....	39
Anexo B (Questionário)	42
Anexo C (Parecer CEP)	43
Anexo D (Autorização Hospital Municipal Jesus)	45
Anexo E (Autorização Hospital Prontobaby)	46

LISTA DE ABREVIATURAS

DP	desvio padrão
E	especificidade
IC	intervalo de confiança
K	kappa
OMS	organização mundial de saúde
OR	odds ratio
RVN	razão de verossimilhança negativa
RVP	razão de verossimilhança positiva
S	sensibilidade
SUS	sistema único de saúde
UPA	unidade de pronto atendimento
VPN	valor preditivo negativo
VPP	valor preditivo positivo

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 : Acurácia das regras clínicas para o diagnóstico de faringoamigdalite estreptocócica - da OMS, Abu Reesh e Steinhoff (um e três critérios) e do teste rápido em 120 pacientes com idades entre dois e 15 anos, no Rio de Janeiro, Brasil.-Página 25

TABELA 2 : Concordância entre observadores para sinais e sintomas utilizados nas regras diagnósticas clínicas de faringoamigdalite esteptocócica, em 79 pacientes pediátricos de emergência no Rio de Janeiro.-----Página 26

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 : Fórmulas utilizadas para o cálculo dos índices de concordância apresentados para as variáveis dicotômicas, de acordo com a classificação dos pacientes pelos observadores 1 e 2-----Página 10

FIGURA 2 : Fluxograma-----Página 24

Orofino, DHG. **Acurácia e confiabilidade de três regras de predição clínica para o diagnóstico de faringoamigdalite estreptocócica, Rio de Janeiro, Brasil.** Rio de Janeiro, 2011. 62 f. [Dissertação Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas]- Instituto de Pesquisas Clínicas Evandro Chagas.

RESUMO

Diagnosticar corretamente as faringoamigdalites causadas pelo *Streptococcus pyogenes* é importante particularmente para prevenção das sequelas não supurativas como a febre reumática e para evitar o uso indevido de antibióticos. A Organização Mundial de Saúde (OMS) preconiza que sejam valorizados achados clínicos sugestivos de etiologia bacteriana, já que em muitos países não é possível a execução de testes microbiológicos de confirmação. É justamente nesses países que se concentra a maior quantidade de pacientes com cardiopatias reumáticas.

Os objetivos desta pesquisa são avaliar a acurácia e confiabilidade interobservador de critérios clínicos para predição de faringoamigdalite estreptocócica, avaliar a acurácia de três regras de predição clínica previamente propostas e comparar com o teste rápido microbiológico. Trata-se de um estudo seccional diagnóstico mascarado, com uma parte da amostra sendo avaliada de forma independente por dois examinadores que preencheram uma ficha em que constavam um conjunto de sinais e sintomas clínicos relevantes para o diagnóstico de faringoamigdalite estreptocócica. A amostra total de 120 indivíduos foi selecionada a partir de pacientes de dois a 15 anos que procuraram atendimento em duas unidades pediátricas por “dor de garganta” no período de junho de 2010 a junho de 2011. Os pacientes foram submetidos ao teste rápido de detecção de antígenos estreptocócicos e a cultura de material de amígdalas e parede posterior da faringe (padrão de referência para diagnosticar os verdadeiros doentes). Para o estudo de confiabilidade entre entrevistadores foi calculado o índice *kappa* simples com intervalo de confiança (IC) de 95% para cada sinal e sintoma utilizado nas três regras testadas em uma amostra de 79 pacientes. Os escores clínicos preditivos avaliados no estudo foram os propostos pela OMS, o de “Abu Reesh” e o de Steinhoff. Para cada um deles foram estimados parâmetros de acurácia (sensibilidade, especificidade, valores preditivos, razões de verossimilhança e razão de chances diagnóstica-OR). A média de idade da amostra foi de 7,5 anos (DP=4,1). A prevalência de cultura positiva entre os

pacientes com idade menor de cinco anos foi de 8,6% e entre os com idade maior ou igual a cinco anos foi de 28,9%. A regra que apresentou melhor sensibilidade foi a de Abu Resh (87,5%) enquanto a da OMS foi mais específica: 82,6%. A regra de Abu Reesh foi a que melhor discriminou os verdadeiros doentes (OR=3,3). O teste rápido mostrou sensibilidade de 84,6% e especificidade de 74,2%. O índice *kappa* (k) de rash cutâneo foi perfeito, os de exsudato purulento e coriza foram substanciais, e o de adenomegalia cervical anterior foi moderado. O índice *kappa* das regras foi (OMS), (Abu Reesh), S1 e S2. A utilização rotineira do teste rápido melhorará a acurácia do diagnóstico etiológico das faringoamigdalites permitindo diminuir o uso indiscriminado de antibiótico sem expor os pacientes ao risco de desenvolvimento de febre reumática.

Financiamento: Este estudo recebeu financiamento do Programa de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico (PIPDT -2011) do IPEC/ FIOCRUZ e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio de Janeiro (JCNE – Faperj).

Palavras-chave: 1. Estudos de validação 2. Sensibilidade 3. Especificidade
4. Reprodutibilidade dos testes 5. Faringites 6. Febre reumática

ABSTRACT

There are few validation studies of clinical prediction rules for the diagnosis of streptococcal pharyngitis in developing countries, with high prevalence of rheumatic fever and scarce laboratory resources. This is a blinded diagnostic cross-sectional study. Patients aged from 2 to 15 years and complaining of “sore throat” were included in this study. Data on history and physical examination were collected. Oropharyngeal swab culture was the reference standard to identify truly positive individuals and to estimate the following: sensitivity; specificity, positive and negative predictive values (PPV and NPV, respectively); positive and negative likelihood ratios (PLR and NLR, respectively); and diagnostic odds ratio (OR) with respective 95% confidence intervals (95% CI) for the World Health Organization (WHO) clinical decision rule, the Abu Reesh clinical decision rule, and the Steinhoff clinical decision rule considering one and two variables (S1 and S2). In addition, accuracy of the rapid test and the reliability of the clinical criteria of those rules were assessed. The total sample comprised 120 patients. The Abu Reesh rule showed the highest sensitivity (85.2%) as compared with 48.2% (S2), 44.4% (S1), and 44.4% (WHO). The WHO rule showed the highest specificity (80.8%) as compared with 69.8% (S2), 51.2% (S1), and 29% (Abu Reesh). The rapid test had sensitivity of 84.6% and specificity of 74.2%. The kappa index of the variable skin rash was perfect, that of rhinitis was almost perfect, that of purulent exudate was substantial, and that of anterior cervical lymph node enlargement was moderate. The Abu Reesh clinical prediction rule had the highest sensitivity, which would result in a smaller number of patients with positive culture and no antibiotic treatment. The rapid test showed greater accuracy than any of the three clinical decision rules tested. The reliability of the criteria of those rules ranged from moderate to perfect, indicating the need for better training of clinicians in obtaining the data of medical history and physical examination of those rules.

1. INTRODUÇÃO:

1.1. Faringoamigdalites:

Dor de garganta é uma das queixas mais comuns em consultas médicas. De forma geral, em todas as faixas etárias, os vírus são mais frequentemente implicados na etiologia destes quadros do que as bactérias. Entretanto, a faringoamigdalite causada pelo *Streptococcus pyogenes* merece destaque por necessitar antibioticoterapia com objetivo principal de prevenir a febre reumática, que é uma possível complicação das faringoamigdalites estreptocócicas (dos Santos & Berezin, 2005).

Duas publicações brasileiras recentes mostraram prevalência de etiologia estreptocócica em amostras de crianças com queixa de “dor de garganta” de 24,4% (crianças entre dois e 13 anos) e 26% (crianças de zero a 15 anos) (dos Santos & Berezin, 2005; Smeesters et al., 2006). Metanálise conduzida por Shaikh e col. (2010) relata prevalência em menores de 18 anos de 37%, sendo de 24% em menores de cinco anos.

Embora a etiologia viral seja mais prevalente, esta síndrome clínica constitui um dos maiores e mais antigos exemplos de uso inapropriado de antibióticos (Wannamaker, 1972). A consequência do uso inadequado de antimicrobianos se faz sentir no crescimento de resistência bacteriana de outros agentes que provocam infecções comunitárias (como o *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenza*). Até o momento, não houve nenhum caso documentado de resistência do *Streptococcus pyogenes* à penicilina, permanecendo esta a primeira opção terapêutica, mas já há relatos de resistência aos macrolídeos (Sepalla et al., 1992; Stingemore et al., 1989; Lyang et al., 2008). No caso das faringoamigdalites, o uso racional de antibióticos depende apenas de uma resposta à seguinte pergunta: esta faringoamigdalite é ou não estreptocócica? (dos Santos & Berezin, 2005)

A acurácia de critérios clínicos para o diagnóstico das faringoamigdalites estreptocócicas tem sido amplamente discutida nos países desenvolvidos onde a preocupação com a febre reumática é atualmente, menor. Em alguns destes casos, os autores avaliam a acurácia desses critérios e propõem que eles sejam associados a testes

microbiológicos tendo em vista a sua baixa validade para corretamente fazer o diagnóstico.

Breese e col. (1977) em uma população de crianças propuseram uma regra baseada em um escore que utilizava nove critérios (idade entre cinco e 15 anos; estações outono e inverno; febre maior ou igual a 38,3°C; adenomegalia cervical maior ou igual a 1,0 cm ou dolorosa à palpação; hiperemia, hipertrofia, presença de exsudato na faringe ou amígdalas; ausência de tosse, rinorréia ou conjuntivite e leucograma com leucocitose) e mostrou que um escore maior do que 30 apresentava um valor preditivo positivo de 78%.

Em uma tentativa de validação desta regra, porém não utilizando o leucograma, Wald e col. (1998) utilizaram os critérios idade (um ponto), outono/inverno (um ponto), febre maior ou igual a 38,3° C (um ponto), adenomegalia cervical (um ponto), hiperemia, hipertrofia ou exsudato na orofaringe (um ponto) e ausência de tosse, coriza, rinorréia (um ponto). Nos pacientes com um escore igual ou maior do que seis, o valor preditivo positivo era de 75%.

Meland e col. (1993) utilizaram uma população de 133 adultos e crianças e construíram um algoritmo avaliando idade, febre, dor ao deglutir, hiperemia de orofaringe, adenomegalia cervical, tosse e rouquidão. Identificaram três grupos com probabilidades variadas de presença de estreptococos. No grupo de maior prevalência estimada pelos critérios utilizados, o valor preditivo positivo foi de 62%. No grupo de menor prevalência estimada, o valor preditivo negativo foi de 90%. Conclui sugerindo que no grupo de probabilidade intermediária, deve ser utilizada a cultura para confirmação.

Centor e col. (1981) conduziram uma pesquisa em uma população de adultos e propuseram uma avaliação baseada em quatro critérios: história de febre, presença de exsudato na orofaringe, adenomegalia cervical dolorosa e ausência de tosse. Observaram que na presença dos quatro critérios, o valor preditivo positivo foi de 56%, de três critérios foi de 32%, de dois critérios foi de 15% e de um critério, de 6,5%. Esta regra foi validada por Wigton e col. (1986) também em uma população de adultos encontrando resultados muito semelhantes.

Mc Isaac e col. (1998) utilizaram uma população de adultos e crianças para propor uma regra que usava os mesmos critérios de Centor e col. (1981) e indicava o uso de cultura de acordo com a pontuação obtida em cada paciente.

Até o momento, quatro regras foram propostas em países em desenvolvimento e utilizando população de crianças (Attia et al., 1999; Steinhoff et al., 1997 e 2005; Smeestres et al., 2006). Três dessas regras utilizavam exclusivamente critérios clínicos, uma delas foi desenvolvida para identificar as faringoamigdalites não estreptocócicas com o objetivo principal de diminuir o uso indiscriminado de antibióticos (Smeestres et al., 2006) e a quarta regra utilizou também como um dos critérios, o próprio resultado da cultura de material de orofaringe (Attia et al., 1999).

A regra desenvolvida por Steinhoff e col. (1997), também chamada pelo autor de regra de Abu Reesh, em uma população de crianças egípcias, propôs a utilização dos critérios “exsudato purulento na orofaringe” ou “adenomegalia cervical anterior” para decidir pelo tratamento antibiótico. Desta forma, ele tratou 296 crianças, entre as quais 90 com cultura positiva (84% de todas as crianças com cultura positiva foram tratadas) e deixou de tratar 155 (40% das crianças com cultura negativa não foram tratadas, incluindo 17 com cultura positiva). Observou ainda que a utilização de outros critérios como tosse, febre e sensibilidade nos gânglios cervicais não aumentava a acurácia da regra. Em 2005, o mesmo autor utilizou dados daquela amostra e propôs outra regra. Nesta, ele incluía três critérios: ausência de coriza moderada ou grave, ausência de *rash* cutâneo e presença de adenomegalia cervical anterior. Esta regra não apresentou acurácia melhor do que a primeira (Steinhoff et al., 2005). O autor argumenta que nos países com poucos recursos para o diagnóstico laboratorial, em que muitas vezes existe a orientação para tratar com antibióticos todas as crianças com dor de garganta e febre, estas regras poderiam evitar que 80% das crianças fossem tratadas incorretamente, já que esta é a média de amigdalites de origem viral descrita na literatura.

Attia e col. (1999) propuseram uma regra também derivada de uma população de crianças egípcias que utilizava critérios clínicos em associação com cultura em alguns casos. Assim, em pacientes com início súbito de dor de garganta, adenomegalia cervical dolorosa, ausência de coriza e presença de *rash* escarlatiniforme, a probabilidade da etiologia estreptocócica foi maior que 65% e o tratamento deveria ser instituído sem necessidade de cultura. Inversamente, na ausência destes critérios, a possibilidade foi menor do que 15% e nenhum tratamento deveria ser instituído. No grupo intermediário (ausência de *rash* escarlatiniforme e de um dos três critérios do primeiro grupo) ele sugeria que fosse solicitada a cultura de orofaringe. O mesmo autor, em 2001, usou uma população de crianças para validar esta regra e neste segundo estudo, avaliou a concordância interobservador para cada critério clínico pesquisado.

Concluiu que a regra mostrava a mesma acurácia nesta segunda população de crianças, em época do ano diferente da primeira pesquisa e calculou as concordâncias simples para cada critério, encontrando uma variação de 70 a 98%, sem especificar o valor para cada critério e sem corrigir para o acaso.

A OMS publicou algumas recomendações para o manejo de crianças com “dor de garganta” em países em desenvolvimento e que não dispõem de recursos laboratoriais. Em uma delas, propõe uma regra de decisão clínica a ser aplicada em menores de cinco anos e sugere que crianças com exsudato purulento na orofaringe e adenomegalia cervical anterior dolorosa sejam tratadas com antibióticos (Programa de Controle de Infecções Respiratórias Agudas da OMS) (WHO, 1995 e 2001). Em duas tentativas de validação desta regra, foram observadas sensibilidade de 3,6 a 12% e especificidade de 93,8 a 97,4% (Steinhoff et al., 1997; Rimoin et al., 2005). Em uma das tentativas, um estudo multicêntrico que incluía uma amostra de crianças brasileiras, essa regra não identificou nenhum verdadeiro positivo no Brasil abaixo de cinco anos e mostrou sensibilidade de 10% na amostra total de crianças entre dois e 12 anos. (Rimoin et al., 2005). Em 2001, em outro documento da OMS, há uma lista de sinais e sintomas classificados como “pouco típicos”, “moderadamente sugestivos” e “muito sugestivos” de faringomigdalite estreptocócica, a serem utilizados em crianças, nos casos de impossibilidade de exames laboratoriais confirmatórios, mas não foi proposta uma regra de decisão (WHO, 2001).

Com base na discussão sobre dados clínicos que possam distinguir entre uma amigdalite de origem viral e de origem bacteriana, o Comitê de Febre Reumática, Endocardite e Doença de Kawasaki da Associação Americana de Cardiologia, a Academia Americana de Pediatria e a Sociedade Americana de Cardiologia recomendam há muitos anos, que o diagnóstico da faringoamigdalite estreptocócica em pacientes suspeitos clínica e epidemiologicamente seja estabelecido através de testes microbiológicos (Dajani et al., 1995).

Os recursos laboratoriais existentes para o diagnóstico etiológico das faringoamigdalites são os testes rápidos de detecção de antígenos e a cultura de material de *swab* de orofaringe, considerada padrão de referência para o diagnóstico (Hall et al., 2004) (ANEXO 1). O primeiro é realizado em dez minutos e com sensibilidade de 80% e especificidade de 95% em diversos estudos realizados (Barbosa et al., 2009). Enquanto isso, a cultura necessita de 24 a 72 horas para identificação do germe e do retorno do paciente à unidade de saúde para receber o tratamento adequado nos casos em que o

resultado é positivo. Nos países em que os testes são utilizados, opta-se pelo tratamento com antibiótico nos casos em que o teste rápido é positivo e pela realização de cultura nos casos em que o teste é negativo (Bisno et al., 2002).

A Diretriz Brasileira para o Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Febre Reumática publicada em 2009 pelas Sociedades Brasileiras de Cardiologia, Pediatria e Reumatologia orienta para a utilização desses testes, mas descreve os sinais clínicos propostos pela OMS, úteis para as situações em que o laboratório não está disponível, sem, no entanto, propor uma regra de predição (Barbosa et al., 2009). No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS), responsável pelos cuidados com a saúde de aproximadamente 75% dos brasileiros não disponibiliza o teste rápido nas suas unidades e a cultura só é realizada em grandes hospitais. Na prática diária, os médicos brasileiros decidem pelo tratamento antibiótico baseados em critérios clínicos.

Vários autores lembram que as diferenças sócio-econômicas e as existentes nos sistemas de saúde dos países ao redor do mundo, assim como as diferenças de especificidade e sensibilidade dos métodos de detecção do *Streptococcus pyogenes*, tornam necessário que os diversos países testem as existentes regras para sugerir opções de manejo das faringoamigdalites levando-se em conta a realidade local (Hall et al., 2005; dos Santos & Berezin, 2005; Santos et al., 2003; Smeestres et al., 2006).

1.2. Regras de Predição Clínica:

Decisões clínicas acertadas são componentes fundamentais do cuidado ao paciente. Historicamente, médicos têm utilizado opiniões de “experts”, experiência própria e intuição para determinar quais diagnósticos considerar, que exames complementares solicitar e que condutas terapêuticas seguir diante de cada paciente. Com o crescente número de publicações científicas, os médicos foram incorporando os resultados dessas pesquisas às suas experiência e intuição para, de uma forma mais acurada, fazer diagnósticos e propor tratamentos (Sackett, 1998).

A utilização de regras de predição clínica pode ser uma maneira útil de incorporar esses resultados de pesquisas científicas na prática médica diária. De uma forma simples, essas regras podem ser vistas como uma combinação de achados clínicos (de anamnese, exame físico e exames laboratoriais) que permitem o cálculo de uma probabilidade numérica do paciente apresentar ou não determinada doença, se encaixar

em determinado estadiamento que possa indicar tratamentos específicos, ter indicação ou não de prosseguir com exames laboratoriais mais invasivos, por exemplo. O número e a variedade de preditores requeridos para uma determinada regra dependerá da complexidade do evento em questão (Beattie & Nelson, 2006).

De acordo com o proposto pelo *Evidence-Based Medicine Working Group*, o desenvolvimento e a avaliação de regras de predição clínica devem seguir quatro níveis. O nível um de evidência identifica os preditores usando um modelo multivariado. O nível dois de evidência testa os preditores em um cenário pequeno. O nível três de evidência testa a regra em variados cenários. O nível quatro de evidência faz a análise do impacto da utilização da regra em um cenário (avalia se há melhora na qualidade do cuidado ao paciente e no custo benefício deste cuidado) (Mc Ginn et al., 2000).

Em 2006, Reilly e col. discutindo o aparecimento do termo “regra de decisão clínica”, usado para designar a situação em que a regra de predição sugere uma conduta terapêutica, incorpora um quinto nível a esses quatro níveis de evidência. Neste quinto nível, sugerem a avaliação em larga escala da regra de predição clínica usada como regra de decisão (demonstração em estudos prospectivos de que o uso da regra de predição melhora as decisões médicas). Argumentam que o nível cinco de evidência faz a análise do impacto da utilização da regra utilizando cenários variados e um número grande de pacientes.

A validação de regras de predição clínica, derivadas de população pediátrica, desenvolvidas em países em desenvolvimento, pode trazer como benefício a diminuição do número de novos casos de febre reumática e de sua complicação mais temida, a cardiopatia reumática, como já demonstrado previamente (Arguedas & Mohs, 2002; Nordet et al., 2008; Soudarssaname et al., 2007), além de evitar o uso indiscriminado de antibióticos e a ameaça da resistência a estes fármacos.

Para que esses benefícios sejam alcançados, é importante treinar os médicos que estão na assistência destas crianças para que valorizem a identificação destes critérios na história e exame físico (Schwartz et al., 2004; Donner-Banzhoff et al., 2002).

1.3. Febre reumática:

A febre reumática pode ocorrer após uma infecção estreptocócica da orofaringe, nos pacientes nos quais há predisposição genética para o desenvolvimento de uma

reação imunológica cruzada entre partes desta bactéria e tecidos do organismo do paciente, com predileção para coração, articulações e gânglios da base do sistema nervoso central. Incide com maior frequência na faixa etária de cinco a 15 anos. Dos locais acometidos na fase aguda da doença, apenas o coração pode ser irremediavelmente lesado. Tratar as faringoamigdalites estreptocócicas com penicilina configura a chamada “profilaxia primária da febre reumática”. Manter os doentes diagnosticados com febre reumática em tratamento profilático com penicilina benzatina intramuscular, uma dose a cada 21 dias por tempo determinado de acordo com a presença ou ausência de comprometimento inicial do coração (sempre, no mínimo, até os 21 anos) é chamada “profilaxia secundária” (Ayoub, 2007).

A epidemiologia da febre reumática varia ao redor do mundo. Nos países desenvolvidos, sua incidência vem diminuindo desde o início do século XX com a melhora das condições de vida das populações, mas principalmente desde a década de 50, após a demonstração de que o tratamento das faringoamigdalites estreptocócicas com penicilina reduzia em 90% a incidência de um primeiro surto de febre reumática (Catanzaro et al., 1954). Dos 15,6 milhões de portadores de cardiopatia reumática no mundo, 95% estão nos países em desenvolvimento. (Carapetis et al., 2005).

Há dois exemplos significativos recentes de que investir em profilaxia primária é, em termos de saúde pública, altamente eficaz. O primeiro ocorreu na década de 70 na Costa Rica, quando era oferecida uma dose de penicilina benzatina intramuscular a toda criança com mais de três anos e sintomas de infecção respiratória alta sem que fosse realizada comprovação microbiológica da etiologia da infecção (Arguedas & Mohs, 1982). O outro exemplo ocorreu em Cuba como parte de um projeto da OMS para a prevenção da febre reumática, mostrando uma redução da prevalência da febre reumática em escolares de 2,27 pacientes por 1.000 em 1986 (início do programa) para 0,24 por 1.000 após 10 anos da implementação do programa (Nordet et al., 2008).

Recente estudo conduzido na Índia comparou os custos da prevenção primária, secundária e terciária da doença e mostrou que a opção mais viável em termos econômicos é a profilaxia primária, reforçando a necessidade de uma regra de predição clínica que permita o diagnóstico acurado das faringoamigdalites evitando a utilização indiscriminada de antibióticos e avanço do desenvolvimento da resistência a estes fármacos. Nesse estudo, eles mostraram que a profilaxia primária tem um custo 50% menor se comparada com os gastos com profilaxia secundária e terciária. (Soudarssaname et al., 2007).

O desenvolvimento de uma vacina eficiente contra o *Streptococcus pyogenes* será a estratégia mais eficaz na prevenção da febre reumática, entretanto, ela precisará ser capaz de ser utilizada em todas as regiões do mundo, ser eficaz contra as diversas cepas existentes nos diversos países, ser capaz de potencialmente evitar a doença por cepas emergentes e ainda não induzir respostas auto-ímmunes que provoquem febre reumática. Até o momento, esta vacina não existe (Medina & Chhatwal, 2002; Guilherme et al., 2006, Steer et al., 2009).

1.4. Validade e confiabilidade de testes diagnósticos:

Todo processo de medição sofre influência de diversas fontes de erro derivadas tanto das limitações do instrumento de medida, quanto da natureza da magnitude a medir. Classicamente, distingue-se entre o erro devido à limitação da precisão do instrumento, que compromete a reprodutibilidade da medida introduzindo um erro aleatório na mesma, e aquele devido à baixa validade, que introduz um erro sistemático ou viés. A validade depende exclusivamente do instrumento e sua capacidade de medir aquilo que deveria, enquanto a precisão depende tanto do instrumento como do processo de medição e está relacionado com a estabilidade do processo de medição e sua consistência ao longo de medidas repetidas. Infelizmente, não existem instrumentos perfeitamente precisos e válidos, apenas instrumentos mais precisos e/ou válidos que outros (Streiner & Norman, 1995).

A validade ou acurácia de critério consiste em comparar as medidas obtidas com dado instrumento a um ou mais padrões de referência, enquanto a precisão de uma aferição é quantificada comparando entre si medidas repetidas de um mesmo objeto ou sujeito e avaliando o grau de concordância entre elas. As definições dos parâmetros de acurácia são: a) sensibilidade é a probabilidade do teste de identificar os verdadeiros doentes; b) especificidade é a probabilidade do teste de identificar os verdadeiros não doentes; c) valor preditivo positivo (VPP) é a probabilidade do indivíduo com um teste positivo ser um verdadeiro doente e d) valor preditivo negativo (VPN) é a probabilidade do indivíduo com um teste negativo ser um verdadeiro não doente (Sackett et al., 1991).

Quanto à confiabilidade, ela se distingue entre a repetibilidade do mesmo instrumento, por exemplo, um questionário ou escala padronizada, em momentos diferentes aplicada pelo mesmo observador, chamada concordância ou consistência

interna ou intra-observador, e a reprodutibilidade do mesmo instrumento utilizado em diferentes condições por observadores diferentes, chamada concordância ou consistência externa ou inter-observador.

Medidas de confiabilidade

Existem vários índices de concordância propostos. O mais utilizado é o proposto por Cohen (1960), denominado índice *kappa* (k) que se define como:

$$K = \frac{P_o - P_e}{1 - P_e}$$

sendo P_o a proporção de acordos observados e P_e a proporção de acordos esperados na hipótese de independência entre os observadores, ou seja, os acordos por acaso. Desta forma, quando a concordância é completa, o índice *kappa* é igual a um e se ela é igual à esperada ao acaso, o índice é igual a zero.

Para isso, testamos a hipótese nula de $kappa=zero$ (igual à concordância esperada pelo acaso) através de um teste estatístico monocaudal. No caso da hipótese nula ser rejeitada, indica que o *kappa* é maior do que zero, portanto a concordância é melhor do que a esperada pelo acaso. Para interpretar os valores de *kappa*, utilizamos o proposto por Landis & Koch em 1997, que estabeleceram os seguintes valores:

kappa menor do que zero – concordância pobre

$0 < k < 0,20$, – concordância discreta

$0,20 < k < 0,40$ – concordância regular

$0,40 < k < 0,60$ – concordância moderada

$0,60 < k < 0,80$ – concordância substancial

$0,80 < k < 1,0$ – concordância quase perfeita

$kappa = 1,0$ – concordância perfeita

Os intervalos de confiança (95%) para o *kappa* são estimados pelo método analítico no caso de variáveis dicotômicas (Fleiss, 1981). A fim de permitir uma melhor interpretação dos resultados, as proporções de concordância positiva (P_{pos}) e negativa (P_{neg}) foram propostas para as variáveis dicotômicas (Cicchetti & Feinstein, 1990) (Figura 1).

Figura 1. Fórmulas utilizadas para o cálculo dos índices de concordância apresentados para as variáveis dicotômicas, de acordo com a classificação dos pacientes pelos observadores 1 e 2:

		Observador 1		Total
		Sim	Não	
Observador 2	Sim	a	B	g1
	Não	c	D	g2
	Total	f1	f2	N

$$P_o (\text{concordância observada}) = (a + d)/N$$

$$P_e (\text{concordância esperada ao acaso}) = (f_1 \times g_1 + f_2 \times g_2)/N$$

$$kappa = (P_o - P_e) / (1 - P_e)$$

$$P_{\text{pos}} = 2a / (f_1 + g_1)$$

$$P_{\text{neg}} = 2d / (f_2 + g_2)$$

A utilização do índice *kappa* para avaliar a concordância entre testes tem motivado um intenso debate na área de epidemiologia clínica. As principais críticas ao indicador se referem ao fato de que, para uma mesma proporção de concordância observada, os valores de *kappa* apresentam uma dependência da prevalência do evento aferido e também dos totais marginais da tabela 2X2. Assim, totais marginais desbalanceados produzem valores de *kappa* maiores do que totais mais balanceados. Esses são os dois “paradoxos” do *kappa* descritos por Cicchetti & Feinstein (1990). Byrt e col. (1993) propuseram um indicador ajustado para prevalência e viés, denominado PABAK. Porém, este indicador foi também criticado por ser uma função linear da proporção de concordância observada, assim como todas as outras formas de “ajustes” para o *kappa* (Hoehler, 2000).

Cicchetti & Feinstein (1990) analisando as propriedades do *kappa* e de outros indicadores de concordância, concluem que nenhum índice isolado é satisfatório quando se deseja compreender o processo de aferição ou melhorar a concordância entre observadores. Concluem ainda que os paradoxos do *kappa* são resultantes de um ajuste desejável e ajudam a padronizar a medida e torná-la mais comparável. Contudo, para

uma melhor compreensão dos resultados individuais, o valor de *kappa* deve sempre estar acompanhado de valores individuais de concordância positiva e negativa médias (P pos e P neg).

Ao se avaliar a adequação do *kappa* a uma determinada situação, deve-se verificar a pertinência de se ajustar pelo acaso e se é razoável supor que as classificações de casos duvidosos são influenciadas pela prevalência (Guggenmoos-Holzmann, 1996). Embora esta situação geralmente não seja aplicável para testes laboratoriais e outros exames mais objetivos, é plausível em avaliações clínicas considerar que em situações de dúvida, a decisão do médico seja influenciada pela prevalência do atributo em questão naquela população. A fim de testar essa hipótese, Gorelick & Yen (2006) realizaram um estudo empírico com o objetivo de comparar o grau de concordância ao acaso calculado pelo *kappa* (P_e) com a concordância ao acaso que ocorre entre dois observadores independentes que atribuem resultados para o exame físico sem realmente examinarem os pacientes. Os resultados do estudo mostraram que a concordância real entre os observadores foi mais próxima daquela calculada pelo *kappa* do que de 50%, mostrando que os observadores baseiam seus “chutes” não apenas em “guesswork”, mas no conhecimento da prevalência do achado na população em questão. Assim, concluem que a concordância esperada, da forma como é calculada pelo *kappa*, é uma boa estimativa da concordância ao acaso entre médicos que fazem uma avaliação clínica de pacientes.

Há poucos estudos na literatura que avaliaram a confiabilidade dos critérios clínicos das faringoamigdalites e em um deles, realizado em cinco serviços de pronto atendimento na Alemanha, com adultos e crianças com queixa de “dor de garganta” (em que apenas 5% dos pacientes tinham idade < 6 anos), nenhum dos sinais avaliados teve um índice *kappa* maior do que 0,53 (Donner-Banzhoff et al., 2002).

2. JUSTIFICATIVA:

No Brasil, assim como em outros países em desenvolvimento, o diagnóstico etiológico das faringoamigdalites é dificultado por dois motivos principais: a não disponibilidade de métodos laboratoriais diagnósticos ou dificuldade para que o paciente retorne para saber o resultado dos testes.

Até este momento, das três regras propostas para países em desenvolvimento e com alta prevalência de febre reumática apenas a regra da OMS foi testada em uma amostra de crianças brasileiras, em um estudo multicêntrico, juntamente com a Croácia e o Egito. As regras de Abu Reesh e de Steinhoff nunca foram testadas no Brasil.

Além da necessidade de validar critérios clínicos conhecidos para o diagnóstico presuntivo de faringoamigdalite estreptocócica, em uma amostra de pacientes brasileiros, com o objetivo de contribuir para um melhor custo-benefício na indicação da confirmação laboratorial ou do tratamento com antibióticos, é necessário conhecer a precisão que se pode alcançar na utilização e ensino (propagação) destes critérios por médicos com diferentes estágios de treinamento e experiência clínica, de modo a subsidiar com confiabilidade conhecida a regra de predição.

3. OBJETIVO GERAL:

Avaliar a acurácia e a confiabilidade de três regras de predição clínica previamente propostas para o diagnóstico de faringoamigdalite estreptocócica, em crianças e adolescentes, no Rio de Janeiro, no período de junho de 2010 a junho de 2011.

3.1. Objetivos específicos:

- Avaliar a acurácia (sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, razões de verossimilhança positiva e negativa e razão de chances diagnóstica) de três regras para o diagnóstico de faringoamigdalite estreptocócica (OMS, Abu Reesh e Steinhoff).

- Avaliar a confiabilidade inter-observador dos sinais e sintomas utilizados nas três regras testadas.

- Avaliar a acurácia do teste rápido de detecção de antígenos do *Streptococcus pyogenes* e comparar com a acurácia das três regras de predição clínica testadas.

4. ARTIGO:

O artigo “Acurácia e confiabilidade de três regras de predição clínica para o diagnóstico de faringoamigdalite estreptocócica no Rio de Janeiro, Brasil”, de autoria de Dulce Helena Gonçalves Orofino, Carlos Augusto Ferreira de Andrade, Daniel Nigri, Raquel Carvalhaes de Oliveira, Yara Hahr Marques Hökerberg, Sônia Regina Lambert Passos substitui as seções “Métodos”, “Resultados” e “Discussão” da presente dissertação de mestrado e está formatado conforme as orientações da revista *Lancet Infectious Diseases*.

Acurácia e confiabilidade de três regras de predição clínica para o diagnóstico de faringoamigdalite estreptocócica no Rio de Janeiro, Brasil.

Palavras-chave: estudos de validação, sensibilidade, especificidade, reprodutibilidade dos testes, faringites, febre reumática.

Dulce Helena Gonçalves Orofino¹, Carlos Augusto Ferreira de Andrade², Daniel Nigri³, Raquel de Vasconcelos Carvalhaes de Oliveira², Yara Hahr Marques Hökerberg², Sônia Regina Lambert Passos².

Laboratório de Epidemiologia Clínica, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil (D H G Orofino MD, C A F Andrade PhD, Nigri, D, Oliveira, RC MSc, Hökerberg YHM, S R L Passos PhD).

¹Professora Auxiliar de Ensino da Disciplina de Pediatria e Puericultura da Escola de Medicina Souza Marques, RJ, Brasil; Cardiopediatra do Hospital Municipal Jesus, RJ, Brasil.

² Laboratório de Epidemiologia Clínica do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) / Fundação Oswaldo Cruz

³ Aluno do 6º ano de graduação da Escola de Medicina Souza Marques. Bolsista PIBIC-CNPq- 2010/2011

Email: dulceorofino@yahoo.com.br

Resumo:

Introdução: Poucos estudos de validação de regras de predição clínica para o diagnóstico de faringoamigdalite estreptocócica foram conduzidos em países em desenvolvimento, sem recursos laboratoriais e com alta prevalência de febre reumática.

Métodos: Estudo de validação diagnóstica, seccional e mascarado. Foram incluídos pacientes entre dois e 15 anos de idade com “dor de garganta” e coletados dados de anamnese e exame físico. A cultura de material de orofaringe foi o padrão de referência para determinar os verdadeiros positivos e estimar sensibilidade (S), especificidade (E), valores preditivos positivo e negativo, razões de verossimilhança positiva e negativa e razão de chances diagnóstica (OR) com intervalos de confiança (IC) de 95% para as regras da Organização Mundial de Saúde (OMS), de Abu Reesh e de Steinhoff considerando um e dois critérios (S1 e S2). Foi avaliada a acurácia do teste rápido e a confiabilidade dos critérios clínicos utilizados nestas regras (índice *kappa*).

Resultados: A amostra totalizou 120 pacientes. A regra de melhor sensibilidade foi a de Abu Reesh (85,2%) comparada a 48,9% (S2), 44,4% (S1) e 44,4% (OMS) enquanto a da OMS foi mais específica: 80,8%, comparada a 69,8% (S2), 51,2% (S1) e 29% (Abu Reesh). A regra de Abu Reesh foi a que melhor discriminou os verdadeiros doentes (OR=3,3). O teste rápido apresentou S=84,6% e E= 74,2%. O *kappa* de coriza foi quase perfeito, de exsudato purulento foi substancial e o de adenomegalia cervical anterior foi moderado. **Conclusão:** A regra de Abu Reesh apresentou maior sensibilidade, o que resultaria em menor número de pacientes com cultura positiva sem tratamento antibiótico. O teste rápido utilizado mostrou melhor acurácia do que qualquer das três regras testadas. A confiabilidade dos critérios utilizados nestas regras variou de moderado a perfeito, indicando necessidade de treinamento dos médicos para obtenção desses dados da anamnese e exame físico.

Financiamento: Este estudo recebeu financiamento do Programa de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico (PIPDT -2011) do IPEC/ FIOCRUZ e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio de Janeiro (JCNE – Faperj,2010).

Abstract:

Introduction: There are few validation studies of clinical prediction rules for the diagnosis of streptococcal pharyngitis in developing countries, with high prevalence of rheumatic fever and scarce laboratory resources. **Methods:** This is a blinded diagnostic cross-sectional study. Patients aged from 2 to 15 years and complaining of “sore throat” were included in this study. Data on history and physical examination were collected. Oropharyngeal swab culture was the reference standard to identify truly positive individuals and to estimate the following: sensitivity; specificity, positive and negative predictive values (PPV and NPV, respectively); positive and negative likelihood ratios (PLR and NLR, respectively); and diagnostic odds ratio (OR) with respective 95% confidence intervals (95% CI) for the World Health Organization (WHO) clinical decision rule, the Abu Reesh clinical decision rule, and the Steinhoff clinical decision rule considering one and two variables (S1 and S2). In addition, accuracy of the rapid test and the reliability of the clinical criteria of those rules were assessed. **Results:** The total sample comprised 120 patients. The Abu Reesh rule showed the highest sensitivity (85.2%) as compared with 48.2% (S2), 44.4% (S1), and 44.4% (WHO). The WHO rule showed the highest specificity (80.8%) as compared with 69.8% (S2), 51.2% (S1), and 29% (Abu Reesh). The rapid test had sensitivity of 84.6% and specificity of 74.2%. The kappa index of the variable skin rash was perfect, that of rhinitis was almost perfect, that of purulent exudate was substantial, and that of anterior cervical lymph node enlargement was moderate. **Conclusion:** The Abu Reesh clinical prediction rule had the highest sensitivity, which would result in a smaller number of patients with positive culture and no antibiotic treatment. The rapid test showed greater accuracy than any of the three clinical decision rules tested. The reliability of the criteria of those rules ranged from moderate to perfect, indicating the need for better training of clinicians in obtaining the data of medical history and physical examination of those rules.

Financial support: This study was supported by the Program of Technological Research and Development (PIPDT-2011) of the IPEC/FIOCRUZ.

Introdução:

De forma geral, em todas as faixas etárias, os vírus são mais frequentemente implicados na etiologia das faringoamigdalites do que as bactérias. Entretanto, a faringoamigdalite causada pelo *Streptococcus pyogenes* merece destaque por necessitar antibioticoterapia com objetivo principal de prevenir uma possível complicação, a febre reumática.¹

Estudos realizados no Brasil mostraram prevalência de etiologia estreptocócica de 24,4% e 26% (amostra de crianças 2 a 13 anos¹ e de zero a 15 anos² com “dor de garganta”). Metanálise conduzida por Shaikh *et al.* (2010) relata prevalência em menores de 18 anos de 37%, sendo de 24% em menores de cinco anos.³

O impacto da resistência antibiótica é sentido em todo o mundo, particularmente nos países em desenvolvimento e está diretamente relacionado ao consumo de antibióticos.^{4,5} Também é nesses países, que a prevalência de febre reumática é maior. Dos 15,6 milhões de portadores de cardiopatia reumática no mundo, 95% estão em países em desenvolvimento.⁶

Nos países desenvolvidos, preconiza-se a utilização de testes laboratoriais nos pacientes com queixa de “dor de garganta” para decidir pelo uso ou não de antibióticos.⁷

Os recursos laboratoriais existentes para o diagnóstico etiológico das faringoamigdalites são os testes rápidos de detecção de antígenos e a cultura de material de *swab* de orofaringe, considerada padrão de referência para o diagnóstico.⁸ O primeiro é realizado em dez minutos e com sensibilidade de 80% e especificidade de 95% em diversos estudos realizados.⁹ Enquanto isso, a cultura necessita de 24 a 72 horas para identificação do germe e do retorno do paciente à unidade de saúde para receber o tratamento adequado nos casos em que o resultado é positivo. Nos países em que os

testes são utilizados, opta-se pelo tratamento com antibiótico nos casos em que o teste rápido é positivo e pela realização de cultura nos casos em que o teste é negativo.^{10,11}

De acordo com o proposto pelo *Evidence-Based Medicine Working Group* o desenvolvimento e a avaliação de regras de predição clínica devem seguir quatro níveis. O nível um de evidência identifica os preditores usando um modelo multivariado. O nível dois de evidência testa os preditores em um cenário pequeno. O nível três de evidência testa a regra em variados cenários. O nível quatro de evidência faz a análise do impacto da utilização da regra em um cenário (avalia se há melhora na qualidade do cuidado ao paciente e no custo benefício deste cuidado).^{12,13}

A Diretriz Brasileira para o Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Febre Reumática publicada em 2009 pelas Sociedades Brasileiras de Cardiologia, Pediatria e Reumatologia orienta para a utilização desses testes, e descreve os sinais clínicos propostos pela OMS, úteis para as situações nas quais o laboratório não está disponível, sem, no entanto propor uma regra de decisão.⁸ No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS), responsável pelos cuidados com a saúde de aproximadamente 75% dos brasileiros não disponibiliza o teste rápido nas suas unidades e a cultura só é realizada em grandes hospitais.¹⁴ Na prática diária, os médicos brasileiros decidem pelo tratamento antibiótico baseados apenas em critérios clínicos.

A OMS publicou algumas recomendações para o manejo de crianças com “dor de garganta” em países em desenvolvimento e que não dispõem de recursos laboratoriais. Em uma delas, propõe uma regra de predição clínica a ser aplicada em menores de cinco anos e sugere que crianças com exsudato purulento na orofaringe e adenomegalia cervical anterior dolorosa sejam tratadas com antibióticos (Programa de Controle de Infecções Respiratórias Agudas da OMS).^{15,16} Em duas tentativas de validação desta regra, foram observadas respectivamente sensibilidade de 3,6 a 12% e especificidade de 93,8 a 97,4%.^{17,18} Em estudo multicêntrico que incluía amostra de pacientes brasileiros, essa regra não identificou nenhum verdadeiro positivo no grupo de crianças menores de cinco anos e mostrou sensibilidade de 10% na amostra total de crianças brasileiras.¹⁸ Em 2001, em outro documento da OMS, há uma lista de sinais e sintomas classificados como “pouco típicos”, “moderadamente sugestivos” e “muito sugestivos” de faringomigdalite estreptocócica, a serem utilizados em crianças, nos casos de

impossibilidade de exames laboratoriais confirmatórios, mas não foi proposta uma regra de decisão.¹⁹

Duas regras foram desenvolvidas no Egito utilizando apenas critérios clínicos e com amostra de crianças de dois a 13 anos. A primeira (regra de Abu Reesh) propôs que a presença de exsudato purulento em orofaringe ou adenomegalia cervical anterior fossem usados como preditores de etiologia estreptocócica com sensibilidade de 84% e especificidade de 40%. A segunda propôs um escore que incluía três critérios: “ausência de coriza moderada ou grave”, “ausência de *rash*” e presença de “adenomegalia cervical anterior dolorosa”. Neste caso, a sensibilidade variou de 99 a 38% e a especificidade de 3 a 83% com a utilização respectivamente de um a três critérios.^{17,20}

A confiabilidade dos critérios clínicos utilizados nestas regras foi testada utilizando-se a estatística *kappa* proposta por Cohen em 1960 e de acordo com a interpretação feita por Landis & Koch em 1977.^{21, 22} Em estudo realizado na Alemanha, com 124 pacientes que apresentavam “dor de garganta”, o critério clínico com melhor índice *kappa* foi hipertrofia de amígdalas ($k=0,53$, moderado), enquanto adenomegalia cervical anterior e exsudato purulento em amígdalas mostraram um *kappa* regular ($k=0,24$ e $0,39$, respectivamente).²³

É preciso, portanto, que países com alta prevalência de febre reumática e poucos recursos laboratoriais, validem estas regras propostas em populações em situações semelhantes, colaborando para diminuir o uso indiscriminado de antibióticos, sem deixar de proteger da febre reumática aqueles pacientes geneticamente suscetíveis.

Este estudo estimou a validade e confiabilidade de três regras de predição clínica propostas para o diagnóstico de faringoamigdalite estreptocócica em locais onde os testes laboratoriais não estão disponíveis.

Métodos:

Estudo seccional diagnóstico realizado em dois hospitais pediátricos no Rio de Janeiro, Brasil, de junho de 2010 a junho de 2011. Foram incluídos 120 pacientes entre dois e 15 anos, que procuraram espontaneamente atendimento médico por “dor de garganta”. Os critérios de exclusão foram: utilização de antibióticos até 72 horas antes da consulta, diagnóstico anterior de febre reumática e imunodepressão por doenças (*diabetes*

mellitus, síndrome de imunodeficiência adquirida) ou por uso de medicamentos (corticosteroides), não permitir a coleta do *swab* de orofaringe e falta de registro de resultado da cultura de material de orofaringe.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) e registrada no Sistema Nacional de Ética em Pesquisa (SISNEP). Foi obtido termo de consentimento livre e esclarecido dos responsáveis e dos pacientes acima de 12 anos.

Cada paciente foi examinado por um pediatra treinado. Foi preenchida uma ficha na qual constavam os sinais e sintomas preditores de etiologia estreptocócica tais como: febre, coriza, tosse, dor abdominal, cefaléia, exantema escarlatiniforme, sinais de Filatov ou Pastia, adenomegalia cervical anterior ou posterior dolorosa, petéquias no palato, exsudato purulento na orofaringe.^{24,25}

Material de amígdalas e parede posterior da faringe foi coletado por *swab*, semeado em placa de Agar sangue²⁶ e utilizado para o teste rápido Acon Strep A segundo orientações do fabricante.²⁷ Quando havia presença de β hemólise, era realizado o teste de sensibilidade ao disco de bacitracina. Foi considerada positiva a placa em que houve aparecimento de β hemólise e sensibilidade ao disco de bacitracina.²⁶ A cultura foi considerada padrão de referência para o diagnóstico de faringoamigdalite estreptocócica.⁹

As três regras testadas foram a da OMS (que sugere tratamento antibiótico para aqueles com exsudato purulento nas amígdalas e adenomegalia cervical anterior dolorosa), a de Abu Reesh (que sugere tratamento antibiótico para aqueles com exsudato purulento nas amígdalas ou adenomegalia cervical anterior dolorosa) e a de Steinhoff (que usa os critérios ausência de *rash*, ausência de coriza moderada ou intensa e adenomegalia cervical anterior isoladamente ou em conjunto de dois ou três).^{15,17,20}

Foi calculada a prevalência de culturas positivas nos grupos de pacientes menores de cinco anos e com idade igual ou maior de cinco anos.

Foram calculados para as três regras e para o teste rápido, sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, razões de verossimilhança positiva e negativa e razão de chances diagnóstica com respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%.O

tamanho amostral é suficiente para estimar sensibilidade de 85%, com um erro absoluto de 11%, erro α de 5% e poder de 80%.

Para o estudo de confiabilidade, uma parte da amostra ($n=79$) foi examinada por um segundo médico de maneira independente e mascarada em relação ao primeiro exame. A amostra do estudo é suficiente para estimar valores de *kappa* superiores a 0,80, para sinais e sintomas com prevalências de 15 a 85%, com confiança de 95% com vistas a diferenciar de um *kappa* regular. Os valores de *kappa* utilizados para o cálculo da confiabilidade com os correspondentes intervalos de confiança de 95% seguiram a seguinte interpretação: pobre (< 0), discreta ($0 < k < 0,20$), regular ($0,20 < k < 0,40$), moderada ($0,40 < k < 0,60$), substancial ($0,60 < k < 0,80$), quase perfeita ($0,80, k < 1,0$) e perfeita ($k=1,0$).^{21,22} Devido à importância da prevalência sobre os valores de *kappa*, foram calculados também o *kappa* corrigido para o viés de prevalência (PABAK) e as proporções de concordância na presença (Ppos) e na ausência (Pneg) dos sinais relevantes para as três regras avaliadas.

Foi elaborada uma máscara de dados no *software* Epi Data 3.1 e as análises estatísticas foram realizadas usando o *Statistical Package for the Social Science*, SPSS *software* versão 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) e o *Medcalc Software*, versão 11.6.1 Mariakerke, Bélgica.

Resultados:

Foram incluídos 120 pacientes para a análise das regras de OMS e de Abu Reesh, 56,2% do sexo masculino e 69,4% com idade maior ou igual a cinco anos. A média de idade da amostra foi de 7,5 anos ($DP=4,1$). A prevalência de cultura positiva entre os pacientes com idade menor de cinco anos foi de 8,6% e entre os com idade maior ou igual a cinco anos foi de 28,9% . Na análise da regra de Steinhoff, 10 pacientes foram excluídos devido a perdas parciais de dados relativos a *rash* cutâneo e coriza. Nenhum paciente verdadeiro positivo se encaixou na regra de Steinhoff com três critérios (“ausência de coriza + ausência de *rash* cutâneo + presença de adenomegalia cervical anterior”), portanto para este escore não foram realizados os cálculos (fluxograma).

A regra que apresentou melhor sensibilidade (85,2%) foi a de Abu Resh enquanto a da OMS foi mais específica (80,8%). O teste rápido mostrou sensibilidade de 84,6% e especificidade de 74,2% (tabela 1). O índice *kappa* (k) de rash cutâneo foi perfeito, o de e coriza foi quase perfeito, o de exsudato purulento foi substancial, e o de adenomegalia cervical anterior foi moderado (tabela 2).

FLUXOGRAMA

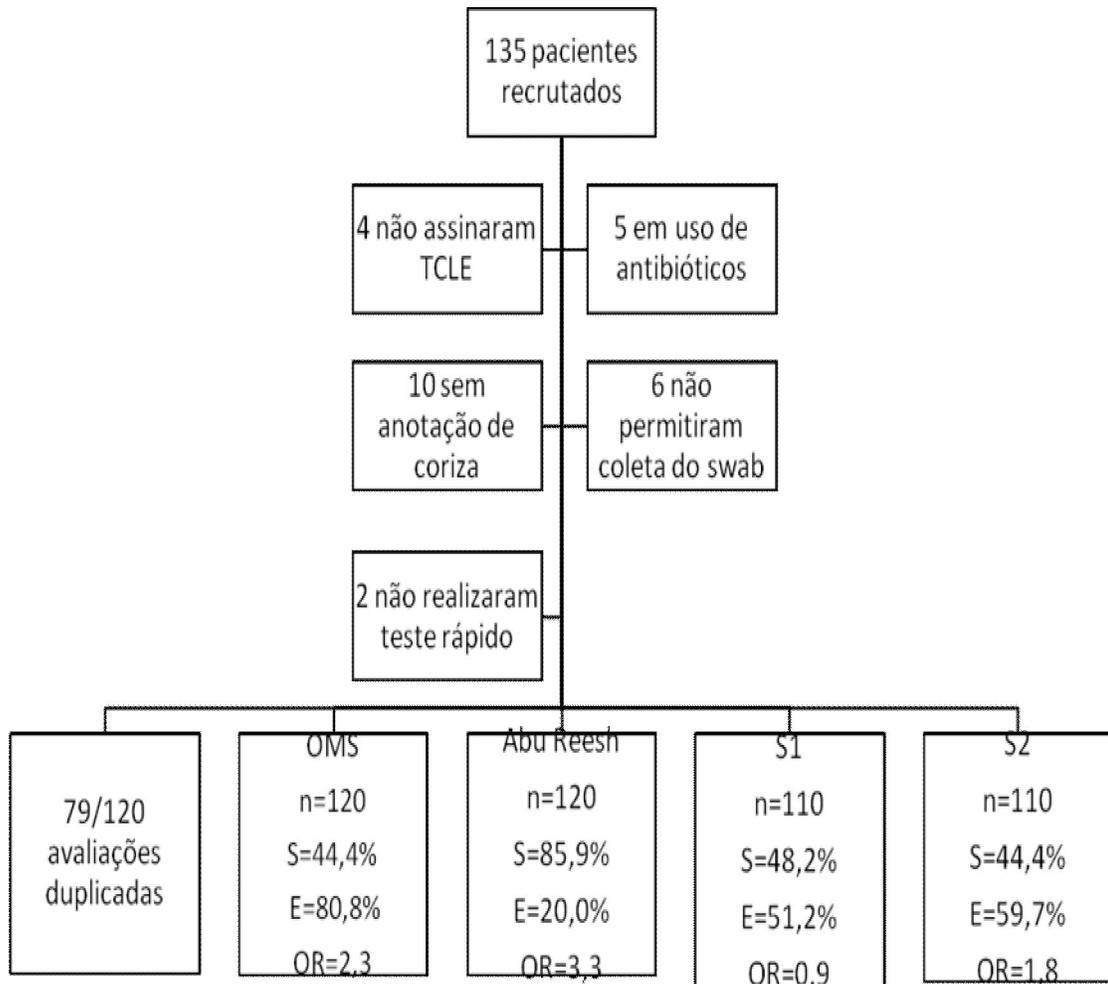


Tabela 1: Acurácia das regras clínicas para o diagnóstico de faringoamigdalite estreptocócica - da OMS, Abu Reesh e Steinhoff (um e três critérios) e do teste rápido em 120 pacientes com idades entre dois e 15 anos, no Rio de Janeiro, Brasil.

	Sensibilidade % (IC95%)	Especificidade % (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	RVP (IC95%)	RVN (IC95%)	OR (IC95%)
OMS (n=120)	44,4 (35,6- 53,3)	80,8 (73,6- 87,7)	40,0 (31,2-48,8)	83,3 (76,7-90,0)	2,3 (7,9-2,6)	0,68 (0,59-1,2)	2,35 (0,76-7,32)
Abu Reesh (n=120)	85,19 (78,8- 91,6)	29,03 (20,9- 37,15)	25,8 (18,0-33,7)	30,6 (22,7-38,5)	1,2 (0,9-1,3)	0,51 (0,28-1,94)	3,33 (1,35-8,24)
Steinhoff 1 (n= 110)	48,2 (38,8- 57,4)	51,16 (41,95- 60,38)	23,6 (15,8-31,5)	75,9 (67,9-83,8)	0,9 (0,6-1,6)	1,01 (0,66-1,52)	0,97 (0,41-2,29)
Steinhoff 2 n= 110	44,4 (35,3- 53,6)	69,77 (61,30- 78,24)	31,6 (23,0-40,2)	80,0 (72,6-87,4)	1,5 (0,7-2,0)	0,79 (0,62-1,30)	1,85 (0,77-4,44)
Teste Rápido (n=118)**	84,6 (78,1-91,1)	74,2 (66,3- 82,6)	47,8 (38,9-56,8)	94,5 (90,4-98,6)	3,3 (1,1- 2,4)	0,20 (0,20-1,25)	15,8 (5,08-50,1)

RVP razão de verossimilhança positiva; RVN - razão de verossimilhança negativa; VPP valor preditivo positivo; VPN valor preditivo negativo; IC95% - intervalo de 95% de confiança; OR – “odds ratio diagnostic” * 10 missing parciais

** missing =2.

Tabela 2: Concordância entre observadores para sinais e sintomas utilizados nas regras diagnósticas clínicas de faringoamigdalite estreptocócica, em 79 pacientes pediátricos de emergência no Rio de Janeiro.

Sinais	N	Prevalência média (%)	P pos	P neg	Kappa Simples (IC 95%)	PABAK
Adenomegalia cervical anterior	34	0,59	0,76	0,66	0,42 (0,22 ; 0,63)	0,44
Coriza	32	0,48	0,93	0,93	0,86 (0,74 ; 0,98)	0,86
Exsudato purulento	22	0,34	0,83	0,91	0,75 (0,59 ; 0,90)	0,77
Rash cutâneo	3	0,04	1,00	1,00	1,00 (0,53 ; 1,00)	1,00

Abreviações: P pos, proporção de concordância positiva média; P neg, proporção de concordância negativa média; P total, proporção de concordância total observada; PABAK, concordância corrigida para a prevalência.

*o n variou porque não houve registro em todas as fichas

Discussão:

Não encontramos na literatura outro estudo de validação e comparação destas três regras conduzido no Brasil. De acordo com o proposto pelo *Evidence-Based Medicine Working Group* o desenvolvimento e a avaliação de regras de predição clínica devem seguir quatro níveis e este estudo representou um “narrow validation of prediction rule”, ou nível dois de evidência, em que a regra é testada em um cenário diferente daquele em que ela foi desenvolvida e os médicos podem usá-la cautelosamente em pacientes semelhantes àqueles da amostra testada, devendo ser validada em estudos maiores, realizados com amostra maior e em vários cenários.^{12,13}

A prevalência de culturas positivas foi similar à encontrada na literatura para o grupo de idade igual ou maior do que cinco anos. No entanto, metanálise publicada recentemente, mostrou uma prevalência de faringoamigdalites estreptocócicas entre os menores de cinco anos de 24%, o que foi bastante diferente do que encontramos neste estudo.³

A regra da OMS apresentou uma acurácia melhor do que nas tentativas anteriores de validação. Esta regra foi considerada altamente específica (94%), mas pouco sensível (12%), deixando sem tratamento 88% das crianças com cultura positiva para *Streptococcus pyogenes* em um estudo conduzido em 1997, no Egito, por Steinhoff et al. (1997). Em uma segunda tentativa de validação, em estudo multicêntrico conduzido por Rimoin et al. (2005), a sensibilidade variou de 3,6 a 8,5% e especificidade entre 93,8 a 97,4%, não sendo detectadas 91 a 100% das crianças com cultura positiva. Apesar de na nossa amostra, a regra da OMS ter evidenciado melhor acurácia (sensibilidade de 44,4% e especificidade de 80,7%), deixaria sem tratamento 15 pacientes entre 27 com cultura positiva (55,5%). É interessante ressaltar que na prática diária, o médico que está diante do paciente tem como ferramenta bastante útil, os valores preditivos positivo e negativo dos testes. Das regras testadas, a que melhor orienta o médico para a não utilização de antibiótico, caso o paciente não apresente os critérios clínicos que a compõem (exsudato purulento e adenomegalia cervical anterior dolorosa) foi a da OMS.

Das duas regras propostas no Egito, a de “Abu Reesh” havia sido validada em estudo anterior, apresentando resultado similar ao encontrado no nosso estudo. Apresentou a melhor sensibilidade, tratando 23 de 27 pacientes com cultura positiva (85,2%), porém

tratou desnecessariamente 66 de 93 pacientes com cultura negativa (71%). A regra de Steinhoff nunca havia sido validada anteriormente. Em nosso estudo observamos acurácias semelhantes com a utilização dos escores um ou dois e não o aumento da sensibilidade e diminuição de especificidade com o uso de um, dois ou três escores como proposto no estudo original. No estudo original, os autores encontraram resultados semelhantes para as regras de Abu Reesh e Steinhoff.²⁰

O teste rápido evidenciou melhor acurácia comparado a todas as regras clínicas. Ele tratou desnecessariamente 24 de 96 pacientes que tinham cultura negativa (25%), mas deixou sem tratamento apenas quatro de 26 pacientes com cultura positiva (15,4%).

Os critérios clínicos utilizados nas três regras mostraram índice *kappa* perfeito (rash cutâneo, $k=1,00$), substancial (exsudato purulento em orofaringe, $k=0,75$ e coriza, $k=0,69$) e moderado (adenomegalia cervical anterior dolorosa, $k=0,42$). O único estudo anterior realizado na Alemanha, de confiabilidade de critérios clínicos de faringoamigdalites encontrou resultados piores. O autor discute o fato de na Alemanha, o estudante de graduação em Medicina passar a maior parte do seu tempo em aulas expositivas e pouco tempo em sessões à beira do leito, tendo, por conseguinte, pouco retorno de seus preceptores no que diz respeito aos achados do exame clínico de pacientes.²² O nosso estudo encontrou uma melhor confiabilidade dos critérios utilizados nas regras testadas, o que pode ser explicado pelo fato dos pediatras terem sido previamente orientados para estes achados em função da pesquisa. Portanto, a divulgação dos critérios de exame físico e de coleta de dados na história de pacientes em que alguma destas regras será aplicada, deve ser incentivada desde os anos da graduação em Medicina e se manter sendo enfatizada nas iniciativas locais de Educação Médica Continuada, visto que sem isso, a aplicabilidade de qualquer regra fica comprometida.

O tratamento dos pacientes que participaram desse estudo ficou a critério dos pediatras assistentes, mas nos casos em que esses optavam por não usar antibiótico e a cultura de *swab* de orofaringe resultava positiva, os pacientes eram contactados para que recebessem o tratamento preconizado no Brasil.⁹

O nosso estudo tem algumas limitações. Uma amostra maior de pacientes poderia levar a resultados diferentes. A inclusão apenas de pacientes sintomáticos (com “dor de

garganta”) deve ter minimizado a possibilidade de termos encontrado culturas positivas em portadores sãos do *Streptococcus pyogenes*. A necessidade de realização de exames sorológicos após pelo menos sete dias do início do quadro clínico, para diferenciar estes portadores sãos dos verdadeiros doentes, tornaria o estudo mais dispendioso. Para identificação de culturas positivas, nós utilizamos as recomendações da OMS que preconizam que o encontro de β hemólise nas placas de Agar sangue e a sensibilidade ao disco de bacitracina permitam o diagnóstico presuntivo da presença de *Streptococcus pyogenes*.²⁵ É sabido que outros grupos de *Streptococcus* β hemolíticos, especialmente grupos B e C podem ser indistinguíveis do grupo A, necessitando mais uma vez de confirmação sorológica, o que não foi feito no nosso estudo assim como em nenhum dos outros estudos em que as regras testadas foram propostas, por também seguirem as recomendações da OMS. Uma limitação do nosso estudo foi que, para avaliação da regra de Steinhoff, foi utilizado um tamanho amostral menor devido à ausência de registro de dados sobre coriza na anamnese de alguns paciente e nenhum paciente verdadeiro positivo ter apresentado escore três, impossibilitando a realização de cálculos para este cenário.

Enquanto não houver uma vacina disponível para o *Streptococcus pyogenes*, o estudo sugere que a utilização da regra de Abu Reesh nos pacientes menores de 15 anos com queixa de “dor de garganta” deixa um menor número de pacientes verdadeiros positivos sem tratamento, o que pode ser vantajoso nos países com alta prevalência de febre reumática e sem recursos laboratoriais disponíveis. A proposição e análise de impacto de um modelo preditivo que utilize critérios clínicos e teste rápido deve ser incentivada nos países com situação epidemiológica semelhante.

Referências:

- 1 dos Santos AG, Berezin EN. Comparação entre métodos clínicos e laboratoriais no diagnóstico das faringoamigdalites estreptocócicas. *J Pediatr (Rio J)* 2005 Jan-Feb; 81(1):23-28.
- 2 Smeesters PR, Campos D, Van Melder L, Aguiar E, Vanderpas J, Vergison A. Pharyngitis in Low-Resources Settings: A Pragmatic Clinical approach to reduce unnecessary Antibiotic Use. *Pediatrics* 2006; 118:e1607-11.

- 3 Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of Streptococcal Pharyngitis and Streptococcal Carriage in Children: a Meta-analysis. *Pediatrics* 2010; 126(6); e557-e564.
- 4 Okeke IN, Klugman KP, Bhutta ZA, Duse AG, Jenkins P, O'Brien TF, Pablos-Mendez A, Laxminarayan R. Antimicrobial resistance in developing countries. Part II: strategies for containment. *Lancet Infect Dis* 2005 Sep; 5(9):568-80. Review.
- 5 Byarugaba DK. A view on antimicrobial resistance in developing countries and responsible risk factors. *Int J Antimicro Agents* 2004; 24:105-110.
- 6 Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 685-9.
- 7 Dajani AS, Taubert K, Ferrieri P, Peter G, Shulman S. Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis and Prevention of Rheumatic Fever: A Statement for Health Professionals. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease of the Council of Cardiovascular Disease of the Young, The American Heart Association. *Pediatrics* 1995 Oct; 96(4 PT 1): 758-764.
- 8 Hall MC, Kieke B, Gonzalez R, Belongia, EA. Spectrum bias of a rapid antigen detection test for group A β -hemolytic streptococcal pharyngitis in a pediatric population. *Pediatrics* 2004 Jul; 114(1): 182-186.
- 9 Barbosa PJB, Muller RE, Latado AL, Achutti AC, Ramos AIO, Weksler C *et al.* Diretrizes Brasileiras para o Diagnóstico, Tratamento e prevenção da Febre Reumática da Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Pediatria e Sociedade Brasileira de Reumatologia. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93(3 supl. 4):1-18.
- 10 Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney Jr JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 113-25.

- 11 American Academy of Pediatrics. Group A streptococcal infectious. In: Pickering LK, editor. Red Book 2003: report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003. P. 573-84.
- 12 Mc Ginn TC, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. User's guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 2000; 284:79-84.
- 13 Reilly MB, Evans AT. Translation clinical research into clinical practice: impact of using prediction rules to make decisions. *Ann Intern Med* 2006; 144: 201-9.
- 14 Sistema Único de Saúde. <http://portalsaude.saude.gov.br> Último acesso em 20/11/2011.
- 15 WHO. The management of acute respiratory infections in children: practical guidelines for outpatient care. Geneva: World Health Organization, 1995.
- 16 WHO. IMCI Adaptation Guide: A guide to identifying necessary adaptations of clinical policies and guidelines, and to adapting the charts and modules for the WHO/UNICEF course (Part C). Geneva: Department of Child and Adolescent Health and Development, 2001.
- 17 Steinhoff MC, Abd El Khalek MK, Khallaf N, et al. Effectiveness of clinical guidelines for the presumptive treatment of streptococcal pharyngitis in Egyptian children. *Lancet* 1997; 350:918-921.
- 18 Rimoin AW, Hamza HS, Vince, A, Kumar R, Walker CF, Chitale RA, da Cunha ALA, Qazi S, Steinhoff MC. Evaluation of the WHO decision rule for streptococcal pharyngitis. *Arch Dis Child* 2005; 90:1066-1070.

- 19 Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO expert consultation on rheumatic fever and rheumatic heart disease. World Health Organization. Geneva, 2001 Oct 29-Nov1. Geneva. WHO; 2004.
- 20 Steinhoff MC, Walker CF, Rimoin AW, Hamza HS. A clinical decision rule for management of streptococcal pharyngitis in low-resource settings. *Acta Paediatrica* 2005; 94:1038-1042.
- 21 Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas* 1960; 20:37-46.
- 22 Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33: 159-174.
- 23 Donner-Banzhoff N, Beck C, Meyer F, Werner JA, Baum E. Clinical findings in patients presenting with sore throat. A study on inter-observer reliability. *Family Practice* 2002 Oct; 19(5): 466-8.
- 24 Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making* 1981; 1(3):239-46.
- 25 McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ* 1998 Jan; 158(1): 75-85.
- 26 Johnson D *et al.* Laboratory diagnosis of group A streptococcal infections. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1996.
- 27 ACON Strep test A-Fabricado por Acon Biotech (Hangzhou). Importado/Distribuído por E-Medical LTDA. Responsável técnico Éderson Gomes dos Santos. Reg. ANVISA: 80191100061. Fabricação:30/07/2009.

5. CONCLUSÕES:

1)A regra que apresentou maior sensibilidade foi a de Abu Reesh. Sendo este o primeiro estudo de validação dessas regras conduzido no Brasil, isto traz uma informação nova aos pediatras brasileiros, pelo fato de que, de uma forma geral, a opção pelo tratamento antibiótico de um paciente com queixa de dor de garganta se basear principalmente no encontro de exsudato purulento em orofaringe. Portanto, a presença isolada de adenomegalia cervical anterior nesses pacientes deve ser levada em consideração quando está em questão usar ou não antibiótico.

Na ausência tanto de exsudato purulento em orofaringe quanto de adenomegalia cervical anterior (regra da OMS), o valor preditivo negativo foi de 83,4%. Esta informação pode ser útil para que os médicos possam, com uma boa probabilidade de acerto, evitar usar antibiótico nesses casos.

2)A regra de Steinhoff com um ou dois critérios não mostrou acurácia melhor do que a regra de Abu Reesh, repetindo o encontrado pelo autor no estudo original.

3)A avaliação da confiabilidade demonstrou que um melhor treinamento dos médicos que estão na assistência e utilizando regras de predição para orientarem seus diagnósticos é pré requisito fundamental para que qualquer regra possa ser bem aplicada.

4)O teste rápido mostrou melhor acurácia do que as três regras testadas.

6. LIMITAÇÕES:

O nosso estudo tem algumas limitações tais como o tamanho amostral que pode ter interferido na precisão dos resultados.

A inclusão apenas de pacientes sintomáticos (com “dor de garganta”) deve ter minimizado a possibilidade de termos encontrado culturas positivas em portadores sãos do *Streptococcus pyogenes*. A necessidade de realização de exames sorológicos após pelo menos sete dias do início do quadro clínico, para diferenciar estes portadores sãos dos verdadeiros doentes, tornaria o estudo mais dispendioso. Para identificação de culturas positivas, nós utilizamos as recomendações da OMS que preconizam que o encontro de β hemólise nas placas de Agar sangue e a sensibilidade ao disco de bacitracina permitam o diagnóstico presuntivo da presença de *Streptococcus pyogenes*. É sabido que outros grupos de *Streptococcus* β hemolíticos, especialmente grupos B e C podem ser indistinguíveis do grupo A, necessitando mais uma vez de confirmação sorológica, o que não foi feito no nosso estudo assim como em nenhum dos outros estudos em que as regras testadas foram propostas, por também seguirem as recomendações da OMS.

Outra limitação foi a ausência de registro sobre coriza em uma parte da amostra impossibilitando a realização de cálculos para a regra de Steinhoff que utiliza os três critérios.

7. DESDOBRAMENTOS:

Pretendemos dar continuidade ao estudo utilizando uma amostra maior, em cenários variados com o objetivo de validar os resultados observados nesse estudo inicial (níveis três e quatro de evidência para validação de regras de predição clínica). Nesse momento, com as mudanças ocorridas na saúde pública no Rio de Janeiro, faz-se necessário um novo planejamento para o estudo com vistas a incluir os pacientes com dor de garganta que estão sendo atendidos predominantemente nas Unidades de Pronto Atendimento (UPAs).

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ACON Strep test A-Fabricado por Acon Biotech (Hangzhou). Importado/Distribuído por E-Medical LTDA. Responsável técnico Éderson Gomes dos Santos. Reg. ANVISA: 80191100061. Fabricação:30/07/2009.

Arguedas A, Mohs E. Prevention of rheumatic fever in Costa Rica. *J Pediatr* 1992 Oct; 121(4):569-572.

Attia M, Zaoutis T, Eppes S, Klein J, Meier F. Multivariate predictive models for group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in children. *Acad Emerg Med* 1999;6:8-13.

Attia M, Zaoutis T, Klein J, Meier F. Performance of a predictive model for streptococcal pharyngitis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155:687-691.

Ayoub EM. Acute rheumatic fever. In Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children and Adolescents: Including the Fetus and Young Adult. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 1226-1241.

Barbosa PJB, Muller RE, Latado AL, Achutti AC, Ramos AIO, Weksler C *et al.* Diretrizes Brasileiras para o Diagnóstico, Tratamento e prevenção da Febre Reumática da Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Pediatria e Sociedade Brasileira de Reumatologia. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93(3 supl. 4):1-18.

Beattie P, Nelson R. Clinical prediction rules: what are they and what do they tell us? *Aust J Physiother* 2006;52(3): 157-63.

Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr, Kaplan EL, Schwartz RH; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2002 Jul 15;35(2):113-25.

Breese BB. A simple score card for the tentative diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1977 May;131(5):514-7.

Byrt, T et al. Bias, prevalence and kappa. *J Clin Epidemiol* 1993; 46(5): 423-9.

Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis*. 2005 Nov; 5(11):685-94.

Catanzaro FJ, Stetson MC, Morris AJ, Chamovitz R, Rammelkamp CH, Stolzer BL, Perry WD. The role of streptococcus in the pathogenesis of rheumatic fever. *Am J Med* Dec 1954 Dec; 17(6): 749-756.

Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making* 1981; 1(3): 239-46.

Cicchetti DV, Feinstein AR. High agreement but low kappa: II. Resolving the paradoxes. *J Clin Epidemiol* 1990; 43(6): 551-8.

Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas*. 1960; 20:37-46.

Dajani AS, Taubert K, Ferrieri P, Peter G, Shulman S. Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis and Prevention of Rheumatic Fever: A Statement for Health Professionals. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease of the Council of Cardiovascular Disease of the Young, The American Heart Association. *Pediatrics* 1995 Oct; 96(4 PT 1): 758-764.

Donner-Banzhoff N, Beck C, Meyer F, Werner JA, Baum E. Clinical findings in patients presenting with sore throat. A study on inter-observer reliability. *Family Practice* 2002 Oct; 19(5): 466-8.

dos Santos AG, Berezin EN. Comparação entre métodos clínicos e laboratoriais no diagnóstico das faringoamigdalites estreptocócicas. *J Pediatr (Rio J)* 2005 Jan-Feb; 81(1):23-28.

Fleiss JL. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. New York, Wiley, 1981.

Gorelick M H, K Yen. The kappa statistic was representative of empirically observed inter-rater agreement for physical findings. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(8): 859-61.

Guggenmoos-Holzmann, I. The meaning of kappa: probabilistic concepts of reliability and validity revisited. *J Clin Epidemiol* 1996; 49(7): 775-82.

Guilherme L, Faé KC, Higa F, Chaves L, Oshiro SE, Freschi de Barros S et al. Towards a vaccine against rheumatic fever. *Clin Dev Immunol* 2006 Jun-Dec;13(2-4):125-32.

Hall MC, Kieke B, Gonzalez R, Belongia, EA. Spectrum bias of a rapid antigen detection test for group A β -hemolytic streptococcal pharyngitis in a pediatric population. *Pediatrics* 2004 Jul; 114(1): 182-186.

Hoehler, F. K. Bias and prevalence effects on kappa viewed in terms of sensitivity and specificity. *J Clin Epidemiol* 2000; 53(5): 499-503.

Johnson D *et al.* Laboratory diagnosis of group A streptococcal infections. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1996.

Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977 Mar;33(1):159-74.

Lyang Y, Shen X, Huang G, Wang C, Shen Y, Yang Y. Characteristics of *Streptococcus pyogenes* strains isolated from Chinese children with scarlet fever. *Acta Paediatr.* 2008 Dec; 97(12):1681-5. Epub 2008 Aug 6..

Mc Ginn TC, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. User's guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 2000; 284:79-84.

McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ* 1998 Jan; 158(1): 75-85.

Medina E, Chhatwal GS. The potential for vaccine development against rheumatic fever. *Indian Heart J* 2002 Jan-Feb; 54(1): 93-8.

Meland E, Digranes A, Skjerven R. Assessment of clinical features predicting streptococcal pharyngitis. *Scand J Infec Dis* 1993; 25(2): 177-183.

Nordet P, Lopez R, Duenas A, Sarmiento L. Prevention and control of rheumatic fever and rheumatic heart disease: the Cuban experience (1986-1996-2002). *Cardiovasc J Afr* 2008 May-June; 19(3): 135-140.

Reilly MB, Evans AT. Translation clinical research into clinical practice: impact of using prediction rules to make decisions. *Ann Intern Med* 2006; 144: 201-9.

Rimoin AW, Hamza HS, Vince, A, Kumar R, Walker CF, Chitale RA, da Cunha ALA, Qazi S, Steinhoff MC. Evaluation of the WHO decision rule for streptococcal pharyngitis. *Arch Dis Child* 2005; 90:1066-1070.

Santos O, Wecjx LLM, Pignatari ACC, Pignatari SSN. Detection of group A Beta-Hemolytic *Streptococcus* employing three different detection methods: culture, rapid antigen detecting test and molecular assay. *BJID* 2003; 7(5):297-300.

Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. The selection of diagnostic tests. In: Sackett D, ed. *Clinical Epidemiology*. Boston, Toronto, and London: Little, Brown and Company, 1991:47-57.

Sackett DL. Evidence-based medicine. *Spine* 1998; 23: 1085–1086.

Schwartz K, Monsur Northrup J, West P, Neale AV. Pharyngitis clinical prediction rules: effect of interobserver agreement. A Metro Net Study. *J Clin Epidemiol* 2004 Feb; 57(2):142-146.

Sepalla H, Nissinen A, Jarvinen H, Huovinen S, Henriksson T, Herva E, *et al.* Resistance to erythromycin in group A streptococci. *N Engl J Med* 1992;326:292-7.

Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of Streptococcal Pharyngitis and Streptococcal Carriage in Children: a Meta-analysis. *Pediatrics* 2010;126:e557-e564.

Smeesters PR, Campos D, Van Melderden L, Aguiar E, Vanderpas J, Vergison A. Pharyngitis in Low-Resources Settings: A Pragmatic Clinical approach to Reduce unnecessary Antibiotic Use. *Pediatrics* 2006;118:e1607-11.

Stingemore N, Francis GR, Toohet M, Mcgechie DB. The emergence of erythromycin resistance in streptococcus pyogenes in Fremantle, Western Australia. *Med J Aust* 1989;150:626-31.

Soudarssaname MB, Karthiegeyan M, Mahalakshmy T, Sahai A, Srinivasa S, Rao RSVKS, Balachander J. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: primary prevention is the cost effective option. *Indian J Pediatr* 2007 Jun; 74(6): 567-570.

Steer AC, Batzloff MR, Mulholland K, Carapetis JR. Group A streptococcal vaccines: facts versus fantasy. *Curr Opin Infect Dis* 2009 Dec;22(6):544-52.

Steinhoff MC, Abd El Khalek MK, Khallaf N, *et al.* Effectiveness of clinical guidelines for the presumptive treatment of streptococcal pharyngitis in Egyptian children. *Lancet* 1997;350:918-921.

Steinhoff MC, Walker CF, Rimoin AW, Hamza HS. A clinical decision rule for management of streptococcal pharyngitis in low-resource settings. *Acta Paediatrica* 2005; 94:1038-1042.

Streiner DL & Norman GR. *Health Measurement Scales. A Practical Guide to Their Development and Use.* 2d ed. Oxford: Oxford University Press, 1995.

Sistema Único de Saúde. <http://portalsaude.saude.gov.br> Último acesso em 20/10/2011.

Wald ER, Green MD, Schwartz B, Barbadora K. A streptococcal score card revisited. *Pediatr Emerg Care* 1998 Apr;14(2):109-111.

Wannamaker, LW. Perplexity and precision in the diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1972 Sep; 124(93): 352-8.

WHO. *The management of acute respiratory infections in children: practical guidelines for outpatient care.* Geneva: World Health Organization, 1995.

WHO. *IMCI Adaptation Guide: A guide to identifying necessary adaptations of clinical policies and guidelines, and to adapting the charts and modules for the*

WHO/UNICEF course (Part C). Geneva: Department of Child and Adolescent Health and Development, 2001.

WHO. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO expert consultation on rheumatic fever and rheumatic heart disease 2004. World Health Organization. Geneva, 2001 Oct 29-Nov 1. Geneva.

9. EQUIPE:

Dulce Helena Gonçalves Orofino – Mestranda do Programa de Pós-graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do IPEC. Médica Cardiopediatra do Hospital Municipal Jesus (SMS-RJ). Professora Auxiliar de Ensino da Disciplina de Pediatria e Puericultura da Escola de Medicina Souza Marques (FTESM). Realizou a revisão da literatura, atendimento dos pacientes incluídos no estudo, elaboração do banco de dados, interpretação dos resultados, elaboração da tese e do manuscrito de publicação.

Sonia Regina Lambert Passos, DSc - Pesquisadora Titular da Fundação Oswaldo Cruz, epidemiologista e médica psiquiatra, atua no Laboratório de Epidemiologia Clínica do IPEC. Concepção do delineamento de estudo, supervisão da coleta de dados, orientação para confecção, edição e análise dos dados, interpretação dos resultados e preparação da dissertação e manuscritos para publicação.

Carlos Augusto Ferreira de Andrade - DSc, Pesquisador Adjunto da Fundação Oswaldo Cruz, epidemiologista e médico reumatologista, lotado no Laboratório de Epidemiologia Clínica do IPEC. Concepção do delineamento de estudo, supervisão da coleta de dados, orientação para confecção, edição e análise dos dados, interpretação dos resultados e preparação da dissertação e manuscritos para publicação.

Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira Estatística, MSc. Doutoranda do Programa de Epidemiologia em Saúde Pública (ENSP-FIOCRUZ). Assistente de Pesquisa em Saúde Pública lotada no Laboratório de Epidemiologia Clínica do Instituto de Pesquisa Evandro Chagas (IPEC/FIOCRUZ). Análise dos dados, interpretação dos resultados e participação na elaboração do manuscrito.

Yara Hahr Marques Hökerberg – DSc, Tecnologista Pleno da Fundação Oswaldo Cruz, epidemiologista e médica infectologista, lotada no Laboratório de Epidemiologia Clínica do IPEC. Análise dos dados, interpretação dos resultados e participação na elaboração do manuscrito.

Lúcia Werneck – Bióloga do Hospital Prontobaby. Responsável pela leitura das placas de ágar sangue. Bolsista do programa PIPDT-IPE

ANEXO 1

Teste Rápido

O teste rápido utilizado na pesquisa é o ACON STREP A (Acon Strep test A) que é um imunoenensaio cromatográfico qualitativo e de fluxo lateral para a detecção de *Streptococcus pyogenes* em swab de garganta. Neste teste, o anticorpo específico para antígeno de carboidrato de *Streptococcus pyogenes* é revestido na região da linha de teste. Durante o teste, a amostra extraída do swab de orofaringe reage com os anticorpos revestidos em forma de partículas. A mistura migra por cima da membrana para reagir com o anticorpo para *Streptococcus pyogenes* na membrana, gerando uma linha colorida na região de teste. A presença de linha colorida na região de teste indica um resultado positivo enquanto que a ausência de linha colorida indica resultado negativo. Para servir como controle, uma linha colorida sempre aparecerá na região da linha de controle, indicando que o volume adequado de amostra foi adicionado e a absorção da membrana ocorreu.

Cultura

O material colhido da orofaringe está sendo semeado em placa de ágar sangue. É considerada positiva toda amostra em que ocorrer crescimento de qualquer número de colônias β hemolíticas, gram positivas, com morfologia de *Streptococcus* e sensíveis à bacitracina.

ANEXO 2

VARIÁVEIS POTENCIALMENTE PREDITORAS DE ETIOLOGIA BACTERIANA POR *STREPTOCOCCUS PYOGENES*:

Disfagia = dificuldade de deglutição;

Febre = Temperatura Axilar > 37,8° C

Exantema escarlatíniforme = exantema maculo-papular (“aspecto de lixa”) de início em tronco e face, evoluindo para membros, apresentando os sinais de Pastia (mais intenso em dobras de cotovelo, axilas e raízes das coxas) e de Filatov (poupando região perioral).

Cefaléia = dor de cabeça de início concomitante ao quadro febril.

Náusea, vômito e dor abdominal = que tenham início junto ao quadro febril.

Eritema faringo-amigdaliano = presença de hiperemia na área de faringe e amígdalas.

Exsudato faringoamigdaliano = secreção esbranquiçada em amígdalas e faringe.

Petéquias no palato mole = presença de lesões puntiformes de coloração arroxeadas no palato mole

Adenomegalia cervical anterior dolorosa = aumento doloroso dos linfonodos cervicais anteriores isoladamente (sem aumento de todos os linfonodos das cadeias cervicais anteriores e posteriores)

VARIÁVEIS POTENCIALMENTE PREDITORAS DE ORIGEM VIRAL:

Conjuntivite = hiperemia conjuntival.

Coriza = secreção serosa nasal.

Rouquidão = voz rouca acompanhada em geral de tosse rouca.

Tosse = seca ou produtiva.

Diarréia = evacuações com frequência diária aumentada ou alteração de consistência.

ANEXO 3

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

INSTITUIÇÃO: INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS - FIOCRUZ

COORDENADORES DA PESQUISA: Dra. Sônia Regina Lambert Passos e Dr. Carlos Augusto Ferreira de Andrade.

ENDEREÇO: Laboratório de Epidemiologia Clínica, Av. Brasil 4365-Manguinhos CEP: 21040-900.

TELEFONES: (21)2260-9749

PROJETO: Acurácia e confiabilidade de três regras de predição clínica para o diagnóstico de faringoamigdalite estreptocócica

Seu(sua) filho(a) está sendo convidado (a) a participar deste estudo porque apresenta dor de garganta e está sendo atendido no Hospital Prontobaby.

O médico responsável por esta pesquisa neste Hospital é a Dra. Dulce Helena Gonçalves Orofino. Este é um formulário de consentimento, que fornece informações sobre o estudo. Se concordar em participar do estudo, você deverá assinar este formulário em duas vias. Uma das vias ficará com você. É importante você saber o seguinte:

- A participação de seu (sua) filho (a) é voluntária, ou seja, ele (a) NÃO é obrigado (a) a participar.
- Você pode decidir que seu (sua) filho (a) não irá participar do estudo a qualquer momento e ele continuará a ser atendido neste hospital quando precisar.

A participação do (a) seu(sua) filho (a) neste estudo consiste em realizar uma consulta com o pediatra no Hospital Prontobaby. Nesta consulta seu(sua) filho (a) responderá perguntas sobre a “dor na garganta” e serão realizados exames da garganta para melhor avaliar a presença ou ausência de infecção na garganta. Caso você aceite a participação do seu (sua) filho (a) no estudo, algumas informações sobre a doença e do tratamento dele (dela) serão coletadas diretamente do prontuário médico do Hospital Prontobaby.

Nada do que seu (sua) filho (a) disser será identificado com o nome dele (dela). A sua participação no estudo será apenas para esta consulta.

Não há riscos importantes envolvidos em estar neste estudo. Os pediatras que irão entrevistar seu (sua) filho (a) lhe darão todo apoio. Para fins deste estudo será coletada uma amostra da secreção (líquido) da garganta seu (sua) filho (a) com cotonete limpo, uso de luvas, jaleco e por médico treinado e em seguida imediatamente transportados para o laboratório.

Não há nenhum custo para seu (sua) filho (a) relacionado às entrevistas do estudo. Seu (sua) filho (a) não receberá nenhum pagamento por estar neste estudo. A participação neste estudo é completamente voluntária, ou seja, livre. A qualquer momento seu (sua) filho (a) poderá optar por não tomar parte neste estudo. Seu (sua) filho (a) será tratado (a) da mesma forma, independentemente de aceitar ou não participar do estudo.

No caso de perguntas ou problemas relacionados a esta pesquisa, contatar: Dra. Dulce Helena Gonçalves Orofino pelo e-mail: dulceorofino@gmail.com.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Eu li este formulário de consentimento (ou alguém o explicou para mim), todas as minhas perguntas foram respondidas e concordo que meu (minha) filho (a) tome parte neste estudo. Estou ciente de que meu (minha) filho (a) pode sair a qualquer momento, sem perder o direito de receber cuidados médicos e atendimento pediátrico. Eu recebi uma cópia deste documento, onde estão presentes os telefones, endereço eletrônico e endereço postal da pesquisadora responsável e fui informado (a) que posso tirar minhas dúvidas sobre este estudo agora ou a qualquer momento. Se meu filho(a) tem 12 anos ou mais deverá ter recebido as mesmas explicações dadas a mim e deverá assinar também este termo. No caso de concordar em participar do estudo.

Data: ___/___/___

Nome do responsável pelo participante Assinatura do responsável pelo participante

Data: ___/___/___

Assinatura.

Nome do paciente maior de 12 anos

Data: ___/___/___

Nome do membro da equipe
do estudo que conduziu a
discussão sobre consentimento

Assinatura do membro da equipe

Data: ___/___/___

Nome da testemunha

Assinatura da testemunha

ANEXO 4

“Acurácia e Confiabilidade de três regras de predição clínica para o diagnóstico de faringoamigdalite estreptocócica.”

NÚMERO: _____

PRONTUÁRIO: _____

Data: ____/____/____

Aplicador: () 1 médico 2() interno 3() residente

Idade : _____ anos

Sexo : 2() masculino 1 () feminino

Queixa: _____

Febre: 1 () sim 2 () não
 Disfagia: 1 () sim 2 () não
 Rouquidão: 1 () sim 2 () não
 Coriza: 1 () sim 2 () não
 Cefaléia: 1 () sim 2 () não
 Náuseas: 1 () sim 2 () não
 Vômitos: 1 () sim 2 () não
 Diarréia: 1 () sim 2 () não
 Dor abdominal: 1 () sim 2 () não
 Tosse: 1 () seca 2 () produtiva 3 () não
 Escarro: 1 () branco 2 () amarelada 3 () esverdeada 4 () ausente

Exame físico:

Tax: _____

Hiperemia de orofaringe / amígdalas: 1 () sim 2 () não

Hipertrofia amigdaliana: 1 () sim 2 () não

Adenomegalia cervical anterior: 1 () sim 2 () não

Adenomegalia cervical posterior
ou submandibular: 1 () sim 2 () não

Petéquias no palato 1 () sim 2 () não

Rash cutâneo: 1 () sim 2 () não

Sinal de Filatov: 1 () sim 2 () não

Sinal de Pastia: 1 () sim 2 () não

Exsudato purulento em orofaringe: 1 () sim 2 () não

TESTE RÁPIDO: 1() Positivo 2 () Negativo

CULTURA DE OROFARINGE: 1 () Positiva 2 () Negativa

CONDUTA:

Antibioticoterapia: 1() sim 2 () não

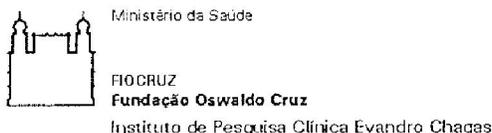
Amoxicilina durante 10 dias: 1() sim 2 () não

Penicilina benzatina dose única: 1() sim 2 () não

Outros: _____

Dificuldade para colher o swab 1 ()sim 2 () não

ANEXO 5



Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO – 023/2010

Protocolo 0014.0.009.000-10

1. Identificação:

Título do Projeto: "Acurácia e confiabilidade de uma regra de predição clínica para o diagnóstico de faringoamigdalite estreptocócica".

Pesquisadora Responsável: Sonia Regina Lambert Passos.

Mestranda: Dulce Helena Gonçalves Orofino.

Instituição Responsável: Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/FIOCRUZ.

Data de Apresentação ao CEP: 19/03/2010.

2. Sumário:

Visa a avaliar a confiabilidade e acurácia de escore clínico para predição de faringoamigdalite estreptocócica. Tem como objetivos específicos: 1) avaliar a confiabilidade inter-observador de um conjunto de sinais e sintomas para o diagnóstico clínico de Faringoamigdalite Estreptocócica; 2) avaliar a acurácia (sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo) de um conjunto de sinais e sintomas para o diagnóstico clínico de faringoamigdalite estreptocócica comparado com o teste rápido microbiológico; 3) estimar o efeito da concordância dos clínicos na acurácia ou utilidade dos escores propostos em reduzir a prescrição desnecessária de antibióticos e na otimização da solicitação de exames confirmatórios laboratoriais. Trata-se de estudo seccional diagnóstico mascarado de critérios clínicos para o diagnóstico de faringoamigdalite estreptocócica. Os pacientes que constituirão a amostra serão selecionados sequencialmente entre aqueles que procurarem espontaneamente atendimento médico no Ambulatório de Pediatria Geral do Hospital Municipal Jesus. Espera-se atingir 110 casos de faringoamigdalite estreptocócica anual e um grupo controle de 126, que será formado a partir dos pacientes captados para o estudo e com cultura de orofaringe negativa.

3. Observações Gerais: (Atendendo à Resolução CNS 196/96).

Projeto com delineamento adequado. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi elaborado em linguagem adequada ao sujeito de pesquisa. O material de consumo necessário a este trabalho está disponível e será executado com recursos do Laboratório de Epidemiologia Clínica do IPEC/Fiocruz. Os kits serão adquiridos em parceria com o Departamento de Pediatria e Puericultura da Escola de Medicina Souza Marques e a cultura será realizada como rotina do laboratório do Hospital Municipal Jesus.

"Acurácia e confiabilidade de uma regra de predição clínica para o diagnóstico de faringoamigdalite estreptocócica".

4. Diligências:

Sim. Foram satisfeitas.

5. Parecer: APROVADO.

Data: 30 de abril de 2010.

Assinatura do Coordenador:



Dr.^a Léa Camillo-Coura
Coordenadora do Comitê
de Ética em Pesquisa
IPEC / FIOCRUZ

ANEXO 6

ANEXO I



PREFEITURA
DA CIDADE DO RIO DE JANEIRO
Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil
Subsecretaria de Atenção Hospitalar, Urgência, Emergência.
Hospital Municipal Jesus
Rua Oito de Dezembro, 717 – Vila Isabel CEP 20.550-200
Tel.: 2204-2366
hmjesus@rio.rj.gov.br

DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins que Dra. Dulce Helena G. Orofino tem autorização para o desenvolvimento de sua pesquisa intitulada Confiabilidade de Uma Regra de Predição Clínica para o Diagnóstico de Faringoamidalites Estreptocócicas no ambulatório do Hospital Municipal Jesus.

Rio de Janeiro, 25 de Fevereiro de 2010.

Glória M. G. Silva
CRM 53.215/SP
RUA - DAS - FLORES - 1111 - 20.550-200
2204-2366

ANEXO 7

Rio de janeiro, 15 de abril de 2011.



O Centro de Estudos do Prontobaby Hospital da Criança, através da Comissão de Ensino e Pesquisa está ciente e concorda com a realização da pesquisa intitulada "Acurácia e Confiabilidade de uma Regra de Predição Clínica para o Diagnóstico de Faringoamigdalites Estreptocócicas", realizada como dissertação de mestrado no IPEC-FIOCRUZ pela Dra Dulce Helena Gonçalves Orofino, sob a orientação da Dra. Sônia Lambert Passos e do Dr. Carlos Augusto de Andrade, aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa do IPEC-FIOCRUZ, no setor de Emergência deste hospital. A coleta de dados no local vem sendo realizada desde outubro de 2010. O término da pesquisa está previsto para setembro de 2011.

Atenciosamente,


Cristina Ortiz Valette
Médica
CRM-SP 107.207

Diretora Médica

