

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

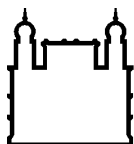
Mestrado do Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Medicina Tropical

ASPECTOS DA TUBERCULOSE EM CRIANÇAS COM E SEM  
COMORBIDADE, EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NO RIO DE  
JANEIRO, 2007-2018

BÁRBARA ALMEIDA FERREIRA

Rio de Janeiro  
Abril de 2020





Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

**INSTITUTO OSWALDO CRUZ**  
**Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical**

*BÁRBARA ALMEIDA FERREIRA*

Aspectos da tuberculose em crianças com e sem comorbidade, em hospital de referência no Rio de Janeiro, 2007-2018

Dissertação apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical

**Orientadoras:** Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria Helena Feres Saad  
Prof<sup>a</sup>. Dra. Rafaela Baroni Aurilio

**RIO DE JANEIRO**

Abril de 2020

Ferreira, Bárbara Almeida.

Aspectos da tuberculose em crianças com e sem comorbidade, em hospital de referência no Rio de Janeiro, 2007-2018 / Bárbara Almeida Ferreira. - Rio de Janeiro, 2020.

75 f.; il.

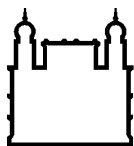
Dissertação (Mestrado) - Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2020.

Orientadora: Maria Helena Feres Saad.

Co-orientadora: Rafaela Baroni Aurilio.

Bibliografia: f. 53-58

1. tuberculose. 2. criança. 3. comorbidade. I. Título.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

**INSTITUTO OSWALDO CRUZ**  
**Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical**

***AUTORA: BÁRBARA ALMEIDA FERREIRA***

**ASPECTOS DA TUBERCULOSE EM CRIANÇAS COM E SEM COMORBIDADE,  
EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NO RIO DE JANEIRO, 2007-2018**

**ORIENTADORAS: Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria Helena Feres Saad  
Prof<sup>a</sup>. Dra. Rafaela Baroni Aurilio**

**Aprovada em: 14/04/2020**

**EXAMINADORES:**

**Prof. Dr. Filipe Aníbal Carvalho Costa (IOC/FIOCRUZ) - Presidente**  
**Prof<sup>a</sup>. Dra. Claudete Araújo Cardoso (UFF/RJ)**  
**Prof<sup>a</sup>. Dra. Fernanda Carvalho de Queiroz Mello (UFRJ/RJ)**  
**Prof<sup>a</sup>. Dra. Anna Cristina Calçada Carvalho (IOC/FIOCRUZ)**  
**Prof. Dr. Luiz Antônio Bastos Camacho (ENSP/FIOCRUZ)**

Rio de Janeiro, 14 de abril de 2020



A todo aquele que, mesmo sem saber,  
com o mais simples gesto, foi um  
incentivador.

v

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus o privilégio de ter acesso a instituições de ensino de excelência, vivendo em um país tão injusto e desigual.

Aos meus pais, irmãos, avós e toda minha família, por terem sido o alicerce para o meu crescimento pessoal e profissional; pelo apoio incondicional; por terem me ensinado a valorizar pequenas alegrias; e por ter compartilhado comigo seu maior e mais genuíno amor;

Ao meu amor, pela compreensão nas horas de ausência, pelo incentivo nas horas de desesperança e pelo acalanto de todos os dias.

Aos encontros, que tanto somam, ensinam, inspiram e fortalecem.

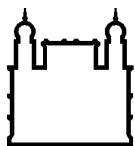
Por último, mas não menos importante, agradeço a todos os mestres que passaram pela minha formação, em especial às minhas orientadoras, Maria Helena Saad e Rafaela Baroni, e ao professor de estatística da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Vinícius Layter Xavier, que foram fundamentais na execução deste trabalho. Muito obrigada por terem compartilhado tanto conhecimento, pela enorme paciência e por estarem sempre disponíveis.

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



“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”

(Arthur Schopenhauer)



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

## INSTITUTO OSWALDO CRUZ

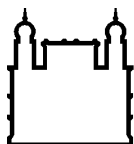
### ASPECTOS DA TUBERCULOSE EM CRIANÇAS COM E SEM COMORBIDADE, EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NO RIO DE JANEIRO, 2007-2018

#### RESUMO

#### DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA TROPICAL

Bárbara Almeida Ferreira

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa, anualmente responsável por mais de 1,5 milhão de mortes, dentre os mais de 10 milhões de casos. Estima-se que 10% de todos os casos de TB ocorra em crianças <15 anos e que 650 vão a óbito todos os dias. Além dos obstáculos no diagnóstico e tratamento em crianças, a presença de comorbidade pode ser fator de risco adicional para o adoecimento, o atraso no diagnóstico, o abandono ao tratamento, a recidiva e a mortalidade. O objetivo deste trabalho é descrever aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos em crianças notificadas com TB em um centro de referência terciário, além de comparar os grupos com e sem comorbidade, quanto às variáveis analisadas. Trata-se de um estudo descritivo, tipo série de casos, realizado a partir de dados coletados de prontuários de pacientes notificados com TB e atendidos nas divisões ambulatoriais ou de internação do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, durante o período de 2007 a 2018. Foram analisados 85 casos, 54,1% do sexo masculino, com média de idade de 6,2 anos. Em 49 (57,7%) casos havia história de contato com TB, dos quais 95,1% ocorridos há menos de 2 anos. A forma mais frequente foi a TB intratorácica, seguida pela ganglionar. Estratificando os pacientes de acordo com a presença (cCom, 36,5%) ou ausência de comorbidade (sCom, 65,5%), observou-se que a taxa de PT não reatora foi significativamente maior (69,6% vs 25%,  $p < 0,01$ ), bem como o baixo peso (42,7% vs. 5,8%,  $p < 0,001$ ), no cCom em relação ao sCom. A comorbidade mais frequente foi a infecção pelo HIV, seguida por doenças pulmonares crônicas. O sistema de escore foi relevante para o diagnóstico de TB pulmonar em ambos os grupos de pacientes, pois mais de 90% atingiu escore  $\geq 30$ . O esquema básico foi utilizado em todos os casos, exceto em 5 (5,9%), e teve tempo médio de duração de 6,2 meses na TB pulmonar e de 9,6 meses na TB óssea e/ou meníngea, sem diferença significativa entre os grupos ( $p > 0,05$ ). A distribuição dos desfechos foi semelhante no cCom e sCom, com taxa de cura de 93,5% e 90,7% e taxa de abandono de 6,5% e de 9,3%, respectivamente. Nosso estudo reitera a associação entre exposição a um caso índice há <2 anos e o adoecimento em crianças. A baixa reatividade da PT naqueles cCom é fator dificultador para o diagnóstico, necessitando de maior grau de suspeição neste grupo. O esquema básico por 6 meses mostrou-se eficaz, inclusive em pacientes cCom, corroborando as recomendações do MS. Nesta população, na qual a presença de comorbidade foi notavelmente mais elevada do que em outros estudos, não houve diferença na duração do tratamento, nem no desfecho de crianças cCom em relação às sCom. Portanto, estes dados sugerem que crianças cCom necessitam de melhor investigação clínico-epidemiológica e garantia de acesso ao diagnóstico, pois o acompanhamento e tratamento adequados conferem desfecho favorável da TB em crianças cCom ou sCom.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

## INSTITUTO OSWALDO CRUZ

### ASPECTS OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN WITH AND WITHOUT COMORBIDITY, IN A REFERENCE HOSPITAL IN RIO DE JANEIRO, 2007-2018

#### ABSTRACT

#### MASTER DISSERTATION IN TROPICAL MEDICINE

**Bárbara Almeida Ferreira**

Tuberculosis (TB) is an infectious disease, responsible annually for more than 1.5 million deaths, among more than 10 million cases. It is estimated that 10% of all TB cases occur in children <15 years old and that 650 die every day. In addition to the obstacles to diagnosis and treatment in children, the presence of comorbidity can be an additional risk factor for sickening, delay in diagnosis, abandonment of treatment, relapse, and mortality. The objective of this study is to describe epidemiological, clinical, and therapeutic aspects in children notified with TB at a tertiary referral center, in addition to comparing the groups with and without comorbidity, regarding the analyzed variables. This is a descriptive, case series study, carried out based on data collected from medical records of patients notified with TB and treated in the outpatient or inpatient divisions of the Institute of Childcare and Pediatrics Martagão Gesteira, from 2007 to 2018. 85 cases were analyzed, 54.1% were male, with a mean age of 6.2 years. In 49 (57.7%) cases, contact with a TB case was reported, of which 95.1% occurred less than 2 years ago. The most frequent form was intrathoracic TB, followed by lymph node TB. Stratifying patients according to the presence (cCom, 36.5%) or absence of comorbidity (sCom, 65.5%), it was observed that the rate of non-reactive tuberculin skin test (TST) was significantly higher (69.6% vs 25%,  $p < 0.01$ ), as well as low weight (42.7% vs. 5.8%,  $p < 0.001$ ), in cCom compared to sCom. The most frequent comorbidity was HIV infection, followed by chronic lung diseases. The scoring system was relevant for the diagnosis of pulmonary TB in both groups of patients, since more than 90% reached a score  $\geq 30$ . The first line treatment was used in all cases, except for 5 (5.9%), and had an average duration of 6.2 months in pulmonary TB and 9.6 months in bone and/or meningeal TB, with no difference between groups ( $p > 0.05$ ). The distribution of outcomes was similar in cCom and sCom, with a cure rate of 93.5% and 90.7% and an abandonment rate of 6.5% and 9.3%, respectively. Our study reiterates the association between exposure to an index case <2 years ago and illness in children. The low reactivity of TST in those cCom is a challenge for the diagnosis, requiring a higher index of suspicion in this group. The first line treatment for 6 months proved to be effective, even in cCom patients, corroborating the recommendations of the Ministry of Health. In this population, in which the presence of comorbidity was noticeably higher than in other studies, there was no difference in the duration of treatment or in the outcome of cCom children in relation to sCom. Therefore, these data suggest that cCom children need better clinical-epidemiological investigation and guaranteed access to diagnosis, as adequate management, monitoring, and treatment provide a favorable outcome for TB in cCom or sCom children.

# ÍNDICE

<b>RESUMO</b>	<b>VIII</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>IX</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO</b>	<b>3</b>
2.1 Epidemiologia da tuberculose.....	3
2.2 Agente etiológico da tuberculose: aspectos da biologia .....	4
2.3 Patogênese da tuberculose .....	5
2.4 Aspectos da tuberculose na criança .....	6
2.4.1 Patogênese e imunologia .....	7
2.4.2 Manifestações clínicas.....	7
2.4.3 Diagnóstico .....	9
2.4.4 Tratamento .....	18
2.4.5 Tuberculose e comorbidade .....	20
<b>3 JUSTIFICATIVA</b>	<b>23</b>
<b>4 OBJETIVOS</b>	<b>24</b>
4.1 Objetivo Geral.....	24
4.2 Objetivos Específicos .....	24
<b>5 MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>25</b>
5.1 Tipo de estudo .....	25
5.2 Local do estudo .....	25
5.3 População elegível .....	25
5.4 Critérios de inclusão .....	25
5.5 Critérios de exclusão .....	26
5.6 População do estudo .....	26
5.7 Descrição do processo de coleta de dados .....	26
5.8 Descrição das variáveis.....	26
5.9 Metodologia de análise de dados .....	29
5.10 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) .....	29
<b>6 RESULTADOS</b>	<b>31</b>

<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>41</b>
<b>8</b>	<b>PERSPECTIVAS</b>	<b>50</b>
<b>9</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	<b>51</b>
<b>10</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>53</b>
<b>11</b>	<b>ANEXOS</b>	<b>59</b>
	<b>11.1 Ficha para coleta de dados em prontuário .....</b>	<b>59</b>
	<b>11.2 Aprovação dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) .....</b>	<b>61</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 2-1 Sistema de escore para o diagnóstico da tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes, recomendado pelo Ministério da Saúde em 2002.....</b>	<b>16</b>
<b>Figura 2-2 Sistema de escore para o diagnóstico da tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes, recomendado pelo Ministério da Saúde em 2011.....</b>	<b>17</b>
<b>Figura 2-3 Sistema de escore para o diagnóstico da tuberculose pulmonar em crianças recomendado pelo Ministério da Saúde, atualizado em 2019.....</b>	<b>17</b>
<b>Figura 6-1 População do estudo, segundo perdas, critérios de inclusão e exclusão.....</b>	<b>31</b>
<b>Figura 6-2 Resultado da prova tuberculínica (PT), estratificado pela presença (cCom) ou ausência (sCom) de comorbidade, em crianças notificadas com tuberculose pelo Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira de 2007 a 2018 .....</b>	<b>34</b>
<b>Figura 6-3 Desfecho (cura, abandono, recidiva ou óbito) estratificado pela presença (cCom) ou ausência (sCom) de comorbidade, em crianças notificadas com tuberculose pelo Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira de 2007 a 2018. ....</b>	<b>40</b>

## LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 – Variáveis analisadas e respectivas descrições.....	27
Tabela 6.1 Dados demográficos de crianças notificadas com tuberculose pelo Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira de 2007 a 2018, estratificados por presença (cCom) ou ausência (sCom) de comorbidade.....	32
Tabela 6.2 Frequência dos tipos de comorbidade presentes em crianças notificadas com tuberculose pelo Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira de 2007 a 2018.....	33
Tabela 6.3 Frequência de história de contato com caso índice de TB e de vacinação com BCG <sup>1</sup> , estratificadas pela presença (cCom) ou ausência (sCom) de comorbidade, em crianças notificadas com tuberculose pelo Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira de 2007 a 2018 .....	33
Tabela 6.4 Frequência de diagnósticos de acordo com o sítio de infecção, estratificada pela presença (cCom) ou ausência (sCom) de comorbidade, em crianças notificadas com tuberculose pelo Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira de 2007 a 2018 .....	35
Tabela 6.5 Frequência de sintomas, história prévia e sinais ao exame físico inicial, estratificada pela presença (cCom) ou ausência (sCom) de comorbidade e por casos de tuberculose intratorácica, em crianças notificadas com tuberculose pelo Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira de 2007 a 2018. ....	36
Tabela 6.6 Distribuição de percentil (P) de peso para idade de acordo com a classificação da National Center for Health Statistics (NCHS), estratificada pela presença (cCom) ou ausência (sCom) de comorbidade, em crianças notificadas com tuberculose pelo Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira de 2007 a 2018. ....	37
Tabela 6.7 Frequência de padrões encontrados na radiografia de tórax de crianças notificadas com tuberculose intratorácica <sup>1</sup> pelo Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira de 2007 a 2018. ....	37
Tabela 6.8 Distribuição entre as categorias do sistema de score do Ministério da Saúde <sup>1</sup> para o diagnóstico de TB pulmonar, estratificada pela presença (cCom) ou ausência (sCom) de comorbidade, em crianças notificadas com tuberculose intratorácica pelo Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira de 2007 a 2018 .....	38

<b>Tabela 6.9 Espécimes coletados para realização de exame bacteriológico e/ou molecular e respectivas frequências de resultados positivos, estratificado por TB intratorácica e extrapulmonar, em crianças notificadas com tuberculose pelo Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira de 2007 a 2018 .....</b>	<b>39</b>
<b>Tabela 6.10 Esquema terapêutico, duração do tratamento e necessidade de mudança do esquema inicial, estratificados pela presença (cCom) ou ausência (sCom) de comorbidade, em crianças notificadas com tuberculose pelo Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira de 2007 a 2018. ....</b>	<b>40</b>



## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADA	adenosina deaminase
AIDS	síndrome da imunodeficiência adquirida
ATB	antibiótico
BAAR	bacilos álcool-ácido resistentes
BCG	bacillus Calmette-Guérin
BK	bacilo de Koch
cCom	com comorbidade
E	etambutol
H	isoniazida
HIV	vírus da imunodeficiência humana
IGRA	“interferon gamma release assay”
ILTB	infecção latente da tuberculose
IOC	Instituto Oswaldo Cruz
IPPMG	Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira
MS	Ministério da Saúde
MV	murmúrio vesicular
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
PHAO	“Pan American Health Organization”
PPD	“purified protein derivative”
RT	“renset tuberkulin”
PT	prova tuberculínica
PVHIV	peças vivendo com HIV
R	rifampicina
RxT	radiografia de tórax
sCom	sem comorbidade
SIM	sistema de informação de mortalidade
SINAN	sistema de informação dos agravos de notificação
SNC	sistema nervoso central
SUS	sistema único de saúde
TARV	terapia antirretroviral
TB	tuberculose
TB-DR	tuberculose drogarresistente
TDO	tratamento diretamente observado
TRM-TB	teste rápido molecular para tuberculose
TSA	teste de sensibilidade a antibióticos
Z	pirazinamida

# 1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa, causada por bactérias do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, cuja espécie mais importante leva o mesmo nome e é conhecida como Bacilo de Koch (BK). A transmissão se dá, majoritariamente, pela via aérea, causando preferencialmente doença pulmonar, porém pode afetar outros tecidos do hospedeiro, caracterizando a forma clínica extrapulmonar.<sup>1,2</sup> O sistema digestivo, amígdalas e outros que possam ter contato direto com o agente etiológico podem ser vias de transmissão. Embora seja uma doença curável na maioria dos casos, quando adequadamente tratada, ainda constitui um grave problema de saúde global. A TB integra a lista das 10 principais causas gerais de morte e é a doença infecciosa por agente único que mais mata no mundo, ultrapassando a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e sua consequente síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS).<sup>3</sup>

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Organização das Nações Unidas (ONU) lançaram estratégias na última década com o objetivo de reduzir não só o número de casos de TB, como também a emergência de TB drogarresistente (TB-DR), crescente preocupação na atualidade. Em 2018, durante a primeira Reunião de Alto Nível sobre TB da ONU, foram estabelecidas metas para que se alcance o fim da epidemia até 2030 e a eliminação da TB até 2035.<sup>3-5</sup> As intervenções necessárias para atingir tais objetivos incluem ações voltadas para o diagnóstico, o tratamento e a prevenção da doença, além de medidas mais amplas no âmbito socioeconômico e de saúde pública.<sup>3,6-8</sup>

Apesar da redução de 1,6% ao ano na incidência de TB em todo o mundo e de, no Brasil, ter se mantido em declínio nos últimos vinte anos, essas taxas ainda estão distantes daquelas estabelecidas como alvo para 2020 pelo documento Estratégia para o Fim da Tuberculose (“The End TB Strategy”) de 2015.<sup>3,6,9,10</sup> Alguns desafios ainda devem ser enfrentados a fim de se atingir esta meta, tais como: 4 milhões de casos não detectados; a preocupante crise TB-DR; a coepidemia TB-HIV; custos elevados de toda a rede estratégica; o fornecimento lento de novas ferramentas fundamentais para diagnóstico e tratamento; e falhas no financiamento para pesquisa e serviços de saúde.<sup>7,8</sup> Esses obstáculos se tornam ainda maiores nos grupos

vulneráveis, reconhecidos em 2017, através da *Declaração de Moscou para o Fim da Tuberculose*, destacando-se a população de crianças.<sup>11</sup>

A TB na criança é estimada, globalmente, em 1 milhão de casos ao ano, dos quais, em 2017, foram registrados mais de 200.000 óbitos.<sup>3</sup> Embora menor em números absolutos, comparado ao adulto, a existência do problema não pode ser negligenciada, pois, devido ao seu sistema imune ainda imaturo, o impacto nesta população é bastante relevante, sendo necessárias estratégias e ações específicas.<sup>11-13</sup> O *status* imunológico da criança explica o forte vínculo entre a TB e outras comorbidades, que podem ser doenças transmissíveis ou não transmissíveis que afetam o sistema imunológico, o que leva a um quadro de dupla carga de doença em crianças de áreas endêmicas.<sup>1,12,14</sup>

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Epidemiologia da tuberculose

Anualmente, a TB é responsável por mais de 1,5 milhão de mortes, dentre os 10 milhões de casos estimados, com uma incidência global de 132 casos/100.000 habitantes, podendo atingir mais de 500 casos/100.000 habitantes em países de alta carga de TB. A taxa de mortalidade é de aproximadamente 20 mortes/100.000 habitantes.<sup>3,6-8</sup>

No Brasil, o coeficiente de incidência em 2018 foi consideravelmente menor, de 45 casos/100.000 habitantes, porém há uma discrepância de distribuição da doença, atingindo valores até três vezes maiores que a média nacional em algumas capitais, tais como Manaus (104,7/100 mil hab.), Rio de Janeiro (88,5 /100 mil hab.) e Recife (85,5/100 mil hab.), ou ainda em populações de etnia indígena e de pessoas privadas de liberdade.<sup>10,15</sup> O coeficiente de mortalidade nacional é, aproximadamente, 10 vezes menor do que o mundial, de 2,3 mortes/100.000 habitantes, porém ainda está distante do alvo estabelecido para 2020 de redução de 95% em 5 anos.<sup>10</sup> Desse modo, o Brasil ainda compõe a lista dos 30 países que contribuem com 90% dos casos de TB no mundo, ocupando a 30ª posição<sup>3</sup>, além de ser o 17º país em número de crianças adoecidas por TB.<sup>16</sup>

A TB-DR é uma crescente preocupação nas últimas décadas. A incidência global estimada é de 6,4 casos/100.000 habitantes, o que representa 3,4% do total de novos casos. Essa proporção se torna muito maior entre os casos de retratamento, chegando a 18%. Os países com a maior proporção de TB-DR são aqueles da ex-União Soviética, seguidos pelo sudeste asiático e África. Apesar de o número absoluto de casos e o número de mortes terem sofrido redução, segundo o último relatório da OMS(2019), a tendência da proporção de casos resistentes em relação ao total de novos casos é de aumento.<sup>3</sup> O Brasil não está entre os 30 países de maior carga de TB-DR, entretanto o número absoluto de TB-DR aumentou a cada ano entre 2001 e 2017. Claramente, houve um concomitante incremento da notificação, mas, ainda assim, é provável que as taxas nacionais estejam subestimadas.<sup>3,10</sup> Em grupos de vulneráveis, como crianças, é crucial a história de contato com um caso de TB-DR ou

de falha clínica na terapia de primeira linha, para um melhor manejo do seu tratamento.

Outro desafio é a coinfeção TB/HIV, que contribuiu com 1/3 das mortes por TB no mundo em 2018. É estimado que 8,6% do total de casos de TB são infectados pelo HIV, chegando a 9-11% no Brasil. A maior proporção está nos países africanos, excedendo 50% em algumas regiões. O risco de desenvolver TB em pessoas vivendo com HIV (PVHIV) é 19 vezes maior do que o risco na população geral, fato que faz com que o HIV seja a principal comorbidade em pacientes com TB e impõe a necessidade de maior vigilância nesta população.<sup>3,10</sup>

## 2.2 Agente etiológico da tuberculose: aspectos da biologia

O sequenciamento completo do genoma, da maioria das espécies do gênero *Mycobacterium*, levou a uma mais refinada reclassificação. As espécies micobacterianas de crescimento lento ou rápido foram divididas em cinco principais clados monofiléticos com quatro novos gêneros, dos quais o clado “Tuberculosis-Simiae” contém o principal agente etiológico da TB, o complexo *Mycobacterium tuberculosis*, além de outras espécies patogênicas (*M. leprae*, *M. avium*, *M. goodii*, *M. kansasii*, *M. simiae*). O clado “Fortuitum-Vaccae”, abrange todas as outras espécies de micobactérias de crescimento rápido e o “Complexo *Terrae*”, é formado pelos clados *Terrae* + *Triviale*, onde as espécies *M. triviale* e *M. koreense* também formam consistentemente um clado mais ramificado dentro desse complexo.<sup>17,18</sup>

As micobactérias são bacilos aeróbios, não móveis e não esporulam, com taxa relativamente lenta de replicação em comparação com outras bactérias (cerca de 24 horas por geração). Sua parede celular é rica em lipídios, glicolipídios e polissacarídeos. O ácido micólico, o principal composto lipídico da parede celular, é fortemente hidrofóbico, permitindo que as bactérias sobrevivam no macrófago e resistam às drogas hidrofílicas e à desidratação. O alto conteúdo lipídico (~60 %) da parede celular torna o bacilo *M. tuberculosis* resistente a descoloração por ácido, após ser corada com corante básico fucsina, sendo, por esta razão, denominados bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR).<sup>17,18</sup>

### 2.3 Patogênese da tuberculose

A principal via de infecção, em quase totalidade dos casos, é respiratória, a partir da aspiração dos bacilos de *M. tuberculosis* para os pulmões. A partícula infectante é denominada partícula de Wells, gerada a partir da tosse de um paciente bacilífero. Esta possui, em geral, poucos bacilos e mede cerca de 3-10 $\mu$  de diâmetro, o que a permite permanecer suspensa no ar por muitas horas, driblar o sistema mucociliar do trato respiratório e atingir os alvéolos.<sup>14,19,20</sup> Outras vias reconhecidas, porém raras, são amígdalas e íleo. O foco primário é definido como uma reação ao *M. tuberculosis* no sítio do *inoculum*.<sup>1</sup>

A partir do contato com o bacilo, inicia-se, paralelamente, a sua multiplicação e a resposta imune do hospedeiro, às custas principalmente da imunidade celular.<sup>14,19</sup> No indivíduo imunocompetente, há formação de granuloma com células gigantes de Langhans, formadas a partir da migração de macrófagos à região, originados de monócitos circulantes e histiócitos locais.<sup>1,14,19</sup> No pulmão, o foco primário é denominado foco de Ghon. Sua forma de apresentação é tipicamente um nódulo único, variando de 3mm a 1cm de diâmetro.<sup>1,20</sup>

Além da resposta imune tecidual, há o estabelecimento da resposta de hipersensibilidade, que pode ser acompanhado de febre. O período de incubação, entre o momento da infecção e o desenvolvimento da hipersensibilidade cutânea, é de 4 a 8 semanas, podendo variar entre 2 a 12 semanas.<sup>14</sup> Esta resposta é evidenciada pela Prova Tuberculínica (PT), importante ferramenta, tanto para a determinação da infecção latente pelo *M. tuberculosis* (ILTb), quanto para o diagnóstico da doença em crianças, através de sistemas de escore.<sup>1,20</sup>

Apesar da cascata de ativação imune, a multiplicação dos bacilos continua e estes migram através dos vasos linfáticos para os gânglios satélites, situados no mediastino. Ao conjunto constituído pelo foco primário e pelo foco ganglionar, dá-se o nome de complexo primário.<sup>14</sup>

Devido à proximidade dos linfonodos mediastinais com os vasos sanguíneos, há a disseminação hematogênica dos bacilos, que podem ser eliminados pelo sistema reticuloendotelial, sem desenvolvimento de doença clínica, ou podem evoluir para a forma primária da doença. Na TB primária, o bacilo pode se instalar em diversos órgãos, como o Sistema Nervoso Central (SNC), ossos, linfonodos periféricos, rins ou até mesmo novamente nos pulmões, caracterizando a TB miliar.<sup>1,14,19,20</sup>

Em 90-95% dos casos, a primo-infecção se encerra e o complexo primário evolui para cura. Em aproximadamente 5% dos casos, *M. tuberculosis* pode permanecer quiescente por um longo período, nos mais diversos órgãos, estabelecendo a ILTB. Sob condições que facilitem a proliferação do bacilo ou alterem os mecanismos imunes do indivíduo, *M.tuberculosis* volta a ser capaz de causar doença, pulmonar ou extrapulmonar, dando início às manifestações clínicas.<sup>1,14,19</sup> Diversos fatores parecem influenciar o equilíbrio entre a ILTB e a progressão para TB ativa, tais como idade, estado nutricional, vacinação com BCG e estado imunológico.<sup>21</sup>

## **2.4 Aspectos da tuberculose na criança**

Segundo a OMS, “criança” é todo indivíduo de até 19 anos inclusive, a não ser que a lei nacional o defina como adulto em uma idade inferior. Entretanto, as definições da instituição em relação à idade possuem áreas de interseção: “adolescente” é aquele entre 10 e 19 anos inclusive; e “jovem” corresponde à idade entre 15 e 24 anos inclusive. Já no contexto da TB, para fins de notificação global unificada, “criança” corresponde ao grupo daqueles menores de 15 anos, englobando adolescentes de 10 a 14 anos. Os adolescentes entre 15 e 19 anos estão contemplados no grupo de jovens.<sup>12</sup>

Estima-se que 10% de todos os casos de TB ocorra em crianças abaixo de 15 anos e que diariamente cerca de 650 evoluem para o óbito devido à doença, em sua maioria antes de completar 5 anos de idade.<sup>3,12,13</sup> Devido a essa magnitude, é fundamental que este grupo etário seja considerado um dos pontos estratégicos de combate à TB. Um dos focos de grande preocupação é a proporção de casos não diagnosticados ou não notificados na população infantil, chegando a quase 70% do total, principalmente na faixa etária de 0 a 5 anos, na qual há um maior número proporcional de óbitos.<sup>3,6,12</sup>

Essa falha no registro de dados da TB na criança é um dos grandes desafios que autoridades precisam ultrapassar a fim de elaborar estratégias de combate à doença. Dados referentes a esta população só passaram a ser reportados de forma destacada pela OMS a partir de 2012, o que permitiu a publicação do primeiro manual voltado especificamente à criança em 2013. Entretanto, a população infantil ainda não é priorizada nos programas nacionais de controle da TB, uma vez que não participa

da cadeia de transmissão. Essas dificuldades podem levar ao subdiagnóstico da TB pediátrica, contribuindo para o atraso do tratamento e para piores desfechos clínicos.<sup>22</sup>

De acordo com a PHAO (*Pan American Health Organization*), em 2017, o número de TB em crianças nas Américas foi estimado em 33.200 casos (12% do total), porém apenas 10.240 casos, menos de um terço do total de casos pediátricos, foram notificados. O tratamento nesta população apresentou taxa de sucesso de 79% e 7% de taxa de abandono em 2016. Em relação ao tratamento da ILTB, apenas pouco mais da metade das crianças que tinham indicação estavam de fato em tratamento, evidenciando um grande déficit em sua instituição. Portanto, esta é uma abordagem de controle da TB que precisa ser melhor implementada nos países endêmicos para TB.<sup>23</sup>

#### **2.4.1 Patogênese e imunologia**

A patogênese da TB na criança guarda algumas particularidades em relação à do adulto. Usualmente, crianças apresentam doença primária progressiva, após a exposição ao *Mycobacterium tuberculosis*, enquanto adultos são mais propensos à reativação da infecção latente.<sup>1,24</sup> No pulmão, o foco primário é mais frequente na porção média do órgão, na região subpleural.<sup>1,20</sup> Quando evoluem para cura, a cicatrização das lesões se faz através de calcificação, diferente do que ocorre em adultos, nos quais há predominância de fibrose.<sup>1</sup>

A febre é o sintoma mais frequente durante a resposta de hipersensibilidade, que pode durar de 1 a 3 semanas, assim como outras manifestações imunes, como o eritema nodoso.<sup>14</sup>

Em muitas crianças, a infecção continua a progredir, evoluindo para TB primária, que pode envolver formas graves da doença, principalmente TB miliar e meníngea, mais frequentes nesta faixa etária.<sup>1,14,19,20</sup> É importante notar que, na criança, mesmo nestes casos, não há associação com defeitos na imunidade celular, como número de linfócitos TCD4<sup>+</sup> ou produção de citocinas.<sup>24</sup>

#### **2.4.2 Manifestações clínicas**

A TB na criança possui especificidades que dificultam a suspeita diagnóstica.<sup>2,14,19,25</sup> As manifestações clínicas são menos clássicas, confundindo-se com outras afecções comuns da infância,<sup>2,25</sup> de forma que, frequentemente, a suspeita



de TB é feita em casos de pneumonia que não responderam ao uso de antimicrobianos comuns.<sup>14</sup> Os sintomas mais prevalentes na TB pediátrica incluem febre, tosse, anorexia e fadiga. A perda de peso é frequente, porém por vezes apresenta-se por déficit de ganho ponderal. Outros sintomas comuns na forma do adulto, como sudorese noturna, expectoração e dor torácica são menos comuns.<sup>19,22</sup> A hemoptise é rara, mas pode ocorrer na adolescência.<sup>19,21,22</sup> Sintomas sistêmicos são mais frequentes em crianças, como linfadenopatias e hepatoesplenomegalia. Também podem ocorrer, na fase da TB primária, manifestações por reação de hipersensibilidade, como eritema nodoso, ceratoconjuntivite flictenular e dor articular, apesar de serem incomuns.<sup>1,21</sup>

A TB pulmonar, como no adulto, é a forma clínica mais frequente, responsável em média por 70-80% dos casos de TB em crianças. Seu principal sintoma é a tosse, produtiva ou não, a qual pode ser o único sintoma presente, principalmente em maiores de 5 anos. Aqueles menores de 5 anos costumam apresentar sinais e sintomas mais significativos, sendo os quadros comumente acompanhados por dispneia, diminuição dos murmúrios vesiculares, estertores ou sibilos, possivelmente devido a um menor diâmetro das vias aéreas inferiores. O aumento de gânglios subcarinais podem causar compressão esofágica, causando disfagia e, raramente, fístula broncoesofágica.<sup>19,21</sup>

Em uma menor parcela, 20% dos casos, ocorre a TB extrapulmonar, cujos sintomas variam de acordo com o órgão afetado. Esta forma de TB é mais frequente em crianças e em pacientes imunossuprimidos, quando comparado a adultos previamente hígidos. A forma mais comum de TB extrapulmonar em crianças e em PVHIV é a ganglionar periférica. As cadeias mais acometidas são as cervicais e supraclaviculares, que cursam com aumento indolor de forma subaguda, formando conglomerados aderidos aos planos profundos. Pode haver fistulização espontânea ou consequente à biopsia, quando realizada na investigação diagnóstica.<sup>2</sup> Outra forma frequente é a TB pleural, muitas vezes indistinguível da TB pulmonar e, portanto, relatada como TB intratorácica por alguns autores.<sup>20,26</sup> Cursa, tipicamente, com dor torácica do tipo pleurítica e é mais comum em crianças mais velhas. O líquido pleural tem predomínio de linfócitos e características de exsudato, com baixa positividade de pesquisas bacteriológicas (BAAR < 5% e cultura <15%). A dosagem de adenosina deaminase (ADA) pode auxiliar no diagnóstico, já sendo aceita como critério diagnóstico de TB quando elevada.<sup>2</sup> Uma das formas clínicas mais graves é a TB miliar, decorrente da disseminação hematogênica do bacilo e associada a um maior

risco de meningite.<sup>21</sup> Ambas usualmente ocorrem de forma precoce, cerca de 2 a 6 meses após a infecção pelo *M. tuberculosis*. O risco de TB meníngea é muito maior em crianças, principalmente nas menores de 5 anos. Esta forma de TB tem alta morbimortalidade, podendo atingir taxas de 50% de mortalidade em países de alta prevalência de TB e até 75% de sequelas neurológicas naqueles que sobrevivem, dentre elas surdez, déficit visual, convulsões, hidrocefalia e lesões isquêmicas.<sup>19</sup> Pode apresentar-se de forma subaguda ou crônica, com sintomas como cefaleia holocraniana, irritabilidade, alterações do comportamento, sonolência, vômitos, febre e rigidez de nuca. Eventualmente, pode acometer pares cranianos, ocasionando sinais focais, e até cursar com hipertensão intracraniana, o que torna mais evidente o envolvimento neurológico, podendo ser concomitante com TB pulmonar em cerca de 60% dos casos. Outra forma de apresentação da TB no SNC é o tuberculoma, caracterizado por um processo expansivo de crescimento lento, sendo um importante diagnóstico diferencial com tumores intracranianos. Cerca de 10 a 20% dos casos de TB extrapulmonar correspondem à TB óssea. O local mais acometido é a coluna vertebral, quando recebe o nome de Mal de Pott, seguida pelas articulações coxofemoral e joelhos. Sua tríade clássica é composta por dor lombar, dor à palpação local e sudorese noturna. Outros sítios podem ser acometidos, como o intestino, o pericárdio, os rins, dentre outros, porém de forma menos frequente.<sup>2,19</sup>

### **2.4.3 Diagnóstico**

#### **2.4.3.1 Definição de caso**

O estabelecimento de um diagnóstico correto de TB em crianças se constitui em um grande desafio, dado que não há padrão ouro adequado a esta faixa etária, nem algoritmo reconhecido de forma universal para o manejo destes pacientes.<sup>15,2</sup> Na maioria das vezes, o diagnóstico é baseado em critérios epidemiológicos, clínicos, radiológicos e laboratoriais, já que, nesta faixa etária, devido à característica paucibacilar da doença e à dificuldade em se obter espécimes, não há exigência de confirmação bacteriológica. Adicionalmente, fazem parte da abordagem a aferição de dados antropométricos e sua interpretação, além de testagem para HIV para todos os pacientes.<sup>2</sup> Quanto mais avançam em idade, principalmente em maiores de 10 anos, maior é a semelhança com a forma do adulto, inclusive em relação à positividade da baciloscopia do escarro.<sup>27</sup>

### **2.4.3.2 História de contato com adulto bacilífero**

A informação sobre o eventual convívio da criança com um adulto bacilífero é de grande relevância, por ser um dos pilares para o diagnóstico de TB, principalmente naquelas até a idade escolar, nas quais a probabilidade de infecção através de um caso fonte intradomiciliar é ainda maior.

Caso fonte é o indivíduo responsável pela transmissão da TB, ou seja, o caso infectante, não necessariamente o primeiro caso identificado em um determinado núcleo. Trata-se de um indivíduo bacilífero, termo que se refere a pessoas com TB pulmonar ou laríngea que têm baciloscopia positiva no escarro. Já o caso índice é o primeiro paciente diagnosticado com TB, não necessariamente o caso fonte, em um ambiente no qual outras pessoas podem ter sido igualmente expostas. É aquele em torno do qual a avaliação dos contatos é centrada, e a partir do qual pode ser possível identificar o caso fonte, cujo diagnóstico de TB pode ainda não ter sido estabelecido.

Caso não haja um caso conhecido pelo informante, recomenda-se que o profissional de saúde o indague sobre algum possível sintomático respiratório que ainda não tenha sido diagnosticado, mas que apresente sintomas clássicos de TB em adultos, como tosse crônica, emagrecimento ou que até utilize referências mais populares, como “resfriado prolongado”, a fim de identificar o caso fonte.<sup>14</sup> Muitas vezes a criança é o primeiro caso de TB diagnosticado em um núcleo familiar, ou seja, o caso índice, portanto buscar o caso fonte é atuar para a interrupção da cadeia de transmissão.<sup>2,14</sup> O diagnóstico de TB ativa em uma criança revela a manutenção da transmissão da TB na comunidade, já que a maioria adoece no primeiro ano após a infecção, o que reforça a importância da determinação da história de contato com casos de TB pulmonar.<sup>21</sup>

### **2.4.3.3 Prova tuberculínica**

A prova tuberculínica (PT) consiste na inoculação intradérmica de um derivado proteico purificado de *M. tuberculosis* – de onde deriva o nome popularmente utilizado, PPD, do inglês “purified protein derivative” – com o objetivo de medir a resposta imune celular a esses antígenos e, portanto, determinar infecção por *M. tuberculosis*. No Brasil, a tuberculina utilizada é o PPD-RT 23 (do alemão, “Renset Tuberkulin”), que deve ser aplicada por via intradérmica, no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo, na dose de 0,1ml, que contém 2 unidades de tuberculina (2UT).<sup>2</sup> A reação

de hipersensibilidade tardia da PT ocorre 48 a 72 horas após a aplicação e a mensuração da reação cutânea (enduração) deve ser feita por profissional capacitado. Deve-se medir o maior diâmetro transverso da área do enduredo palpável, com régua milimetrada transparente. O MS do Brasil, recomenda que a interpretação do resultado deve ser feita independentemente do tempo desde a aplicação da vacina *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG). A influência da BCG sobre o resultado da PT, gerando falso positivos e, portanto, diminuindo a especificidade do teste, reduz com o passar do tempo, principalmente se a BCG foi administrada antes de um ano de idade, realidade da população brasileira. Considera-se a PT positiva, ou seja, indicativa de infecção por *M. tuberculosis*, quando a enduração é  $\geq 5\text{mm}$  e negativa quando  $< 5\text{mm}$ .<sup>2</sup>

A PT possui sensibilidade de 77% e especificidade de 97%. Reações falso-negativas estão relacionadas principalmente às seguintes circunstâncias: I. intrínsecas ao teste, como má conservação da tuberculina ou leitor inexperiente; II. condições do indivíduo, como TB grave ou disseminada, imunodepressão avançada (AIDS, uso de corticoesteróides, imunossuppressores ou quimioterápicos), neoplasias, desnutrição, gravidez, febre e doenças metabólicas crônicas; ou III. infecciosas, como infecções agudas virais, bacterianas ou fúngicas, em incubação ou manifestas ou até mesmo vacinação com vírus vivo em menos de 15 dias.<sup>2,19</sup> Em alguns casos (10-20%), mesmo sem condições de imunossupressão, a PT pode ser inicialmente negativa, porém a reação se torna positiva à medida que a criança se recupera ao longo do tratamento.<sup>19</sup>

A PT é utilizada para diagnóstico de ILTB e é umas das ferramentas para o diagnóstico de TB ativa em crianças. Entretanto, é importante destacar que uma PT positiva isoladamente não confirma o diagnóstico de TB ativa, assim como, se negativa, não o exclui.<sup>2</sup>

#### **2.4.3.4 IGRA (Interferon Gamma Release Assay)**

O IGRA é um teste baseado na resposta imune celular por interferon gama a antígenos específicos de *M. tuberculosis* e é aplicado para detectar a infecção por este microorganismo. Entretanto, assim como a PT, não é capaz de distinguir infecção de doença ativa. Algumas de suas vantagens são exigir apenas uma visita ao serviço de saúde; ter formas de aferição mais objetivas; e ter maior especificidade, geralmente

não reagindo com outras micobactérias. Além disso, em crianças maiores de 5 anos, a sensibilidade é maior do que aquela da PT, sendo em alguns países o método de escolha para o imunodiagnóstico de crianças que receberam a BCG. Em crianças menores de 5 anos, a sensibilidade reduz quanto menor a idade e a proporção de IGRA indeterminado em lactentes é maior do que nas outras faixas etárias, não sendo recomendado o uso rotineiro nesses casos.<sup>2,28,29</sup>

Combinar o IGRA com a PT pode ser útil por aumentar a sensibilidade para a detecção de ILTB em crianças sob alto risco de progredir para doença ou como ferramenta adicional para o diagnóstico da doença ativa.<sup>28</sup> Entretanto, devido ao custo elevado e à maior exigência de material e infraestrutura, este método ainda não foi incorporado à rede assistencial do Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil.<sup>2</sup>

#### **2.4.3.5 Aspectos radiológicos**

A radiografia do tórax (RxT) foi uma das primeiras ferramentas utilizadas na detecção da TB e ainda hoje é o método radiológico de escolha na avaliação da TB pulmonar. Deve ser solicitada para todo paciente com suspeita clínica, em função da sua alta sensibilidade, baixa radiação, baixo custo e ampla disponibilidade. Além de ser um dos critérios diagnósticos na criança, a RxT ajuda a excluir outra doença pulmonar associada, a avaliar a extensão do acometimento da TB e é usada como um dos critérios de resposta favorável ao tratamento. Utilizar a RxT no seguimento é ainda mais importante em pacientes pediátricos, nos quais, na maioria das vezes, não é possível lançar mão do critério de negativação bacteriológica.<sup>2,30</sup>

Para fins de notificação, o resultado das RxTs deve ser classificado como I. normal, ou seja, sem alterações sugestivas de TB; II. suspeito, com alterações sugestivas de TB, como alargamento do mediastino, nódulos, cavitações, consolidações, massas, aspecto miliar ou derrame pleural; III. Sequela, com imagens sugestivas de lesões cicatriciais, como calcificações, bandas ou retrações parenquimatosas; e IV. Outras doenças, quando há alterações que são sugestivas de outras pneumopatias não-TB.<sup>2</sup>

Os achados radiográficos na TB pediátrica refletem a fisiopatologia da doença e são, portanto, bastante diferentes daqueles encontrados com mais frequência em adultos. A grande marca da TB primária, é o aumento dos gânglios mediastinais e/ou hilares, os quais estão presentes invariavelmente na criança, porém podem não ser

visíveis à RxT ou estarem mascarados por atelectasias e/ou condensações adjacentes. Outro achado que ocorre em decorrência da primoinfecção é o aspecto miliar, caracterizado por infiltrados micronodulares ou nodulares difusos, geralmente bilaterais. Essas alterações são mais comuns em menores de 10 anos e geralmente ocorrem nos primeiros 5 anos após o contágio. Pacientes maiores de 10 anos, no entanto, podem desenvolver escavações, típica forma de apresentação do adulto, caracteristicamente localizada no terço superior ou no segmento superior do lobo inferior de ambos os pulmões, sendo rara em crianças mais novas.<sup>19–22,31</sup>

A RxT tem alta sensibilidade, porém baixa especificidade, sendo importante, portanto, como ferramenta de triagem a partir de sintomas respiratórios sugestivos de TB. A especificidade é ainda menor em crianças, já que muitos dos sinais radiológicos são também encontrados em diversas outras doenças mais frequentes do pulmão, além de que alterações mais específicas de TB, como cavitação, são muito menos frequentes do que em adultos.<sup>20,22,30</sup> Em crianças infectadas pelo HIV, há um declínio ainda maior na especificidade, uma vez que apresentam alta incidência de doenças pulmonares agudas e crônicas, que possuem interseção com TB em termos de alterações radiológicas, como, por exemplo, pneumonia intersticial linfocítica<sup>20,30</sup>, o que, em teoria, pode ser extrapolado para pacientes com outras comorbidades pulmonares e/ou ligadas à imunodeficiência. Outra desvantagem da RxT é o fato de sua interpretação ser subjetiva, havendo uma grande variabilidade intra e interobservador, o que pode levar a sobre e subdiagnóstico de TB.<sup>20,22,30</sup> Desse modo, é importante que qualquer alteração em RxT compatível com TB seja adicionalmente avaliada com um teste bacteriológico, quando possível, e/ou com um sistema de escore em crianças ou adolescentes não bacilíferos. Outra vantagem de realizar tais exames em sequência é que a RxT alterada aumenta o valor preditivo positivo do teste bacteriológico por aumentar sua probabilidade pré-teste.<sup>30</sup>

#### **2.4.3.6 Diagnóstico bacteriológico e molecular**

Devido à sua característica paucibacilar, somada às dificuldades em se obter espécimes clínicos em crianças, o isolamento do agente etiológico, na maioria das vezes, não ocorre.<sup>14,21</sup> Entretanto, quando possível e disponível, é recomendado que haja a tentativa de se obter a confirmação bacteriológica, principalmente nos casos de dúvida diagnóstica, a partir de procedimentos de menor ou maior grau de complexidade operacional, tais como escarro, escarro induzido, *swab* laríngeo, lavado

gástrico, lavado broncoalveolar, ou exame histopatológico, utilizando diferentes métodos, como a baciloscopia, a cultura e o teste rápido molecular (TRM).<sup>2,19,25</sup> Como são métodos mais invasivos e que exigem maior infraestrutura do sistema de saúde, não se deve retardar o início do tratamento em função da busca pela detecção do agente etiológico. Ressalta-se que a probabilidade de se alcançar confirmação bacteriológica depende da extensão da doença e do tipo e combinação dos espécimes coletados.<sup>2,25</sup>

O lavado gástrico continua sendo a forma mais comum de se obter amostras respiratórias em crianças pequenas, sendo geralmente preconizadas duas a três coletas em dias consecutivos, pela manhã, após jejum de 8 horas. Mesmo quando realizado em meio intra-hospitalar, em situações ideais, possui sensibilidade em torno de 30 a 40%.<sup>2,19</sup> Ainda, existe a chance de falso positivos por contaminação por BAAR que não o *M. tuberculosis* presentes na boca. O escarro induzido pode apresentar resultados semelhantes ou até melhores em uma única amostra do que 3 amostras de lavado gástrico, porém é pouco utilizado, por exigir medidas técnicas de biossegurança, apesar de alguns estudos já terem demonstrado segurança em realizá-lo na comunidade.<sup>19</sup>

O estudo histopatológico é útil principalmente na TB extrapulmonar. Ele pode auxiliar no diagnóstico, tanto através das características compatíveis com TB, como o granuloma com necrose central de caseificação, presentes em até 90% dos casos de TB ganglionar periférica, quanto através da análise bacteriológica. Sempre que possível, um ou dois fragmentos obtidos por biópsia devem ser armazenados em água destilada ou em soro fisiológico 0,9% e enviados para cultura em meio específico. Embora a pesquisa de BAAR nos tecidos seja usualmente negativa nos pacientes imunocompetentes, ela é frequentemente positiva nos pacientes com imunossupressão mais avançada, nos quais, de forma oposta, a identificação de granuloma é incomum.<sup>2</sup>

A bacterioscopia utilizando a coloração de Ziehl-Neelsen para a pesquisa de BAAR é o método mais frequentemente utilizado, apesar de ter baixa sensibilidade (10-15%) em amostras com baixas concentrações de *M. tuberculosis*, como ocorre em crianças. A cultura é o método padrão ouro para a detecção do bacilo e permite a realização de teste de sensibilidade aos antibióticos (TSA) para determinar padrões de resistência. Por conseguinte, sua sensibilidade ainda é pequena (40%), é oneroso

e necessita de um longo período para obtenção do resultado, no mínimo 7 dias, dependendo do meio de cultura utilizado.<sup>21</sup> Pelas recomendações nacionais e internacionais mais atuais, sempre que possível, o TRM Xpert® MTB/RIF, baseado na PCR em tempo real, deve ser realizado como o método diagnóstico inicial, inclusive em crianças, independente do status sorológico de HIV. Este teste, cujo resultado é obtido em apenas 2 horas, não só é capaz de detectar o agente nos mais variados espécimes, como também detecta simultaneamente resistência à rifampicina, um dos componentes do esquema básico para o tratamento de TB em todas as idades.<sup>2,7,32</sup> Este teste, disponível no SUS desde 2014, apresenta sensibilidade e especificidade superiores à pesquisa de BAAR, inclusive em pacientes infectados pelo HIV, exige infraestrutura semelhante à pesquisa de BAAR e não exige profissional especializado. Entretanto, embora estas vantagens sejam descritas, a sua implementação adequada passa por questões estratégicas para assegurar seu desempenho, como a disponibilidade de cursos periódicos de atualização, a supervisão regular, a manutenção preventiva da máquina e o armazenamento adequado dos cartuchos, o que pode ser um obstáculo em países de baixos recursos.<sup>2,32,33</sup>

#### **2.4.3.7 Sistema de pontuação**

Desde 2002, o Ministério da Saúde (MS) do Brasil adota o sistema de escore como ferramenta diagnóstica da TB pulmonar na criança (Figura 2-1), baseado em critérios clínicos, radiológicos, epidemiológicos e laboratoriais, sem envolver confirmação bacteriológica, fazendo com que o isolamento do agente etiológico não seja fundamental na determinação diagnóstica nesta população.<sup>2,34,35</sup> Isso é de extrema importância para um país endêmico e de extensão continental como o Brasil, por ser uma ferramenta de aplicação simples, que pode ser utilizada em unidades básicas de saúde, sem exigência de quaisquer recursos avançados, permitindo uma intervenção terapêutica precoce e reduzindo perdas de oportunidade de tratamento.<sup>2</sup> O escore brasileiro é o que apresenta mais estudos de validação, com consistentes sensibilidades e especificidades em relação a outros escores existentes, além ser válido inclusive para PVHIV e para a população indígena.<sup>2,36,37</sup> Desde sua publicação, o escore sofreu algumas modificações. (Figura 2-2) A última atualização ocorreu na segunda edição do Manual de Recomendações para o Controle da TB no Brasil do MS, publicado no início de 2019.<sup>2,38</sup> (Figura 2-3)



Quadro clínico – radiológico		Contato com adulto tuberculoso	Teste tuberculínico* e vacinação BCG	Estado nutricional
Febre ou sintomas como: tosse, adinamia, expectoração, emagrecimento, sudorese > 2 semanas  Adicionar 15 pts	Adenomegalia hilar ou padrão miliar <ul style="list-style-type: none"> <li>Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) inalterado &gt; 2 semanas</li> <li>Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) &gt; 2 semanas evoluindo com piora ou sem melhora com antibióticos para germes comuns</li> </ul> Adicionar 15 pts	Próximo, nos últimos 2 anos  Adicionar 10 pts	Vacinados há mais de 2 anos <ul style="list-style-type: none"> <li>menor de 5mm 0 pts</li> <li>5mm a 9mm Adicionar 5 pts</li> <li>10mm a 14mm Adicionar 10 pts</li> <li>15mm ou mais Adicionar 15 pts</li> </ul>	Desnutrição grave ou peso abaixo do percentil 10 Sisvan **  Adicionar 5 pts
Assintomático ou com sintomas < 2 semanas  0 pts	Condensação ou infiltrado de qualquer tipo < 2 semanas  Adicionar 5 pts		Vacinados há menos de 2 anos <ul style="list-style-type: none"> <li>menor de 10mm 0 pts</li> <li>10 mm a 14mm Adicionar 5 pts</li> <li>15mm ou mais Adicionar 15 pts</li> </ul>	
Infecção respiratória com melhora após uso de antibióticos para germes comuns ou sem antibióticos  Subtrair 10 pts	Radiografia normal  Subtrair 5 pts	Ocasional ou negativo  0 pts	Não vacinados <ul style="list-style-type: none"> <li>menor de 5mm 0 pts</li> <li>5mm a 9mm Adicionar 5 pts</li> <li>10mm ou mais Adicionar 15 pts</li> </ul>	Peso igual ou acima do percentil 10  0 pts

Legenda: pts = pontos; Esta interpretação não se aplica a revacinados em BCG; \*\* SISVAN - Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (MS/1997).

Interpretação:	Maior ou igual a 40 pontos Diagnóstico muito provável	30 a 35 pontos Diagnóstico possível	Igual ou inferior a 25 pontos Diagnóstico pouco provável
----------------	--	--	---

Figura 2-1 Sistema de escore para o diagnóstico da tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes, recomendado pelo Ministério da Saúde em 2002

Fonte: Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica. Ministério da Saúde; 2002

O cálculo do escore é feito somando os pontos obtidos em cada uma das 5 colunas, que totalizam 55 pontos. Os resultados são interpretados da seguinte forma: diagnóstico muito provável (escore  $\geq 40$  pontos), diagnóstico possível (escore = 30-35 pontos) e diagnóstico pouco provável (escore < 25 pontos). Quando muito provável, recomenda-se iniciar o tratamento; quando possível, iniciar o tratamento a critério médico; e quando pouco provável, deve-se realizar outros métodos diagnósticos e avaliar possíveis diagnósticos diferenciais.<sup>2,34,36,39</sup>

A sensibilidade e especificidade, quando considerado o ponto de corte um escore  $\geq 40$ , são semelhantes às aquelas apresentadas pela pesquisa de BAAR no exame de escarro de adultos com TB pulmonar, 58% e 98% respectivamente, o que indica que este é um método confiável para o diagnóstico de TB pulmonar em crianças. Além disso, quando reduzido o ponto de corte para um escore  $\geq 30$ , aumenta-se a sensibilidade em 30% em contraste com uma queda de menos de 10% na especificidade, o que, em países com alta prevalência de TB, pode compensar.<sup>34</sup>

Quadro clínico – radiológico		Contato com adulto tuberculoso	Teste tuberculínico*	Estado nutricional
Febre ou sintomas como: tosse, adinamia, expectoração, emagrecimento, sudorese > 2 semanas <b>15 pts</b>	Adenomegalia hilar ou padrão miliar Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) inalterado > 2 semanas Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) > 2 semanas evoluindo com piora ou sem melhora com antibióticos para germes comuns <b>15 pts</b>	Próximo, nos últimos dois anos <b>10 pts</b>	≥ 5mm em não vacinados com BCG; vacinados ≥ 2 anos; imunossuprimidos ou ≥ 10mm em vacinados < 2 anos <b>15 pts</b>	Desnutrição grave <b>5 pts</b>
Assintomático ou com sintomas < 2 semanas <b>5 pts</b>	Condensação ou infiltrado de qualquer tipo < 2 semanas <b>5 pts</b>	Ocasional ou negativo <b>0 pts</b>	0 - 4mm <b>0 pts</b>	<b>0 pts</b>
Infecção respiratória com melhora após uso de antibióticos para germes comuns ou sem antibióticos	Radiografia normal	<b>0 pts</b>	<b>0 pts</b>	

Nota: pts = pontos; esta interpretação não se aplica a revacinados em BCG.

Interpretação:	Maior ou igual a 40 pontos Diagnóstico muito provável	30 a 35 pontos Diagnóstico possível	Igual ou inferior a 25 pontos Diagnóstico pouco provável
----------------	--	--	---

Figura 2-2 Sistema de escore para o diagnóstico da tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes, recomendado pelo Ministério da Saúde em 2011  
Fonte: Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Ministério da Saúde; 2011

QUADRO CLÍNICO-RADIOLÓGICO		CONTATO DE ADULTO COM TUBERCULOSE	PROVA TUBERCULÍNICA	ESTADO NUTRICIONAL
Febre ou sintomas como tosse, adinamia, expectoração, emagrecimento, sudorese por 2 semanas ou mais <b>15 pontos</b>	Adenomegalia hilar ou padrão miliar e/ou Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) inalterado por 2 semanas ou mais e/ou Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) por 2 semanas ou mais, evoluindo com piora ou sem melhora com antibióticos para germes comuns <b>15 pontos</b>	Próximo, nos últimos 2 anos <b>10 pontos</b>	PT entre 5-9mm <b>5 pontos</b> PT ≥10mm <b>10 pontos</b>	Desnutrição grave (peso < percentil 10) <b>5 pontos</b>
Assintomático ou com sintomas há menos de 2 semanas <b>0 ponto</b>	Condensação ou infiltrado de qualquer tipo por menos de 2 semanas <b>5 pontos</b>	Ocasional ou negativo <b>0 ponto</b>	PT < 5 mm <b>0 ponto</b>	Peso ≥ percentil 10 <b>0 ponto</b>
Infecção respiratória com melhora após uso de antibióticos para germes comuns ou sem antibióticos <b>-10 pontos</b>	Radiografia normal <b>-5 pontos</b>	<b>0 ponto</b>	<b>0 ponto</b>	<b>0 ponto</b>

**INTERPRETAÇÃO**

≥ 40 pontos (diagnóstico muito provável) → recomenda-se iniciar o tratamento da tuberculose.

30 a 35 pontos (diagnóstico possível) → indicativo de tuberculose; orienta-se iniciar o tratamento a critério médico.

< 25 pontos (diagnóstico pouco provável) → deve-se prosseguir com a investigação na criança. Deverá ser feito diagnóstico diferencial com outras doenças pulmonares e podem ser empregados métodos complementares de diagnóstico, como baciloscopias e cultura de escarro induzido ou de lavado gástrico, broncoscopia, histopatológico de punções e outros exames de métodos rápidos.

Figura 2-3 Sistema de escore para o diagnóstico da tuberculose pulmonar em crianças recomendado pelo Ministério da Saúde, atualizado em 2019  
Fonte: Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Ministério da Saúde; 2019

#### 2.4.4 Tratamento

O tratamento efetivo interrompe o ciclo de transmissão e reduz o desenvolvimento de resistência, sendo, portanto, um ponto chave dentre as medidas de saúde pública necessárias no contexto da TB, visto que, quando causada por bacilo sensível aos medicamentos disponíveis, a TB é uma doença curável em praticamente todos os casos.<sup>25</sup> Os três grandes objetivos do esquema terapêutico são: ter atividade bactericida precoce; prevenir a emergência de resistência; e ter atividade esterilizante. Baseado nisso, o esquema básico recomendado pelo MS compreende duas fases: I. Fase intensiva ou de ataque, cujo intuito é reduzir rapidamente a população bacilar e eliminar os bacilos naturalmente resistentes e, portanto, são associados fármacos com alto poder bactericida; e II. Fase de manutenção, a fim de eliminar os bacilos latentes, visando a redução da recidiva da doença, sendo selecionados os medicamentos com maior poder bactericida e esterilizante.<sup>2,13,40</sup>

O esquema básico é recomendado como tratamento inicial tanto para a forma pulmonar, quanto para as extrapulmonares, com duração de dois meses para a fase intensiva e de pelo menos quatro meses para a fase de manutenção, distinguindo-se apenas nos casos de meningoencefalite ou osteoarticulares, nos quais amplia-se a duração da fase de manutenção para 10 meses e recomenda-se o uso de corticoesteroides por 4-8 semanas.<sup>2,13,40</sup> Para crianças menores de 10 anos, este esquema é composto por rifampicina (R), isoniazida (H) e pirazinamida (Z) na fase intensiva e RH na fase de manutenção. Em 2009, houve uma importante mudança nas recomendações nacionais para o tratamento da TB em crianças a partir de 10 anos, quando passou a ser acrescido o etambutol (E) à fase intensiva, antimicrobiano antes usado apenas em jovens e adultos.<sup>41,42</sup> Tanto o esquema RHZE, quanto o RH estão disponíveis em comprimidos combinados, com dose única diária, o que facilita a administração do fármaco e a adesão ao tratamento das crianças maiores de 10 anos. Para crianças menores de 10 anos, foi aprovada no Brasil, em 2019, a apresentação em comprimidos combinados dispersíveis, com doses fixas de RHZ e RH, medida com potencial de aumentar a adesão ao tratamento e, conseqüentemente, as taxas de curas da doença na população pediátrica. No entanto, ainda não estão disponíveis para distribuição, o que mantém o desafio no êxito do tratamento desses pacientes.<sup>2,43</sup>

Nos casos de TB-DR, fármacos de segunda linha são recomendados, de acordo com o perfil de resistência. A principal é a resistência a rifampicina, que pode ser isolada ou combinada a outros fármacos. Estes esquemas terapêuticos exigem duração mais prolongada do tratamento, implicam em um maior potencial de toxicidade e de piores prognósticos. Todos os casos de TB-DR detectados ou com falha de tratamento com o esquema básico devem ser encaminhados a unidades de referência terciária de atenção à TB, devido à complexidade clínica e psicossocial que o diagnóstico e o tratamento de TB-DR impõem.<sup>2</sup>

O seguimento do tratamento deve ser estruturado e baseado em protocolo que inclua acompanhamento clínico, bacteriológico e radiológico. Especificamente em crianças e adolescentes, algumas particularidades devem receber atenção, como uma maior necessidade da atuação centrada na família, envolvendo um responsável pelo seu cuidado e identificando e acolhendo outros indivíduos doentes no domicílio. Outra peculiaridade é que o controle bacteriológico raramente exerce papel relevante na avaliação da cura. O acompanhamento clínico deve ser feito com consultas mensais. Em geral, a febre desaparece com uma semana de tratamento e, na primeira consulta de seguimento, é notável o ganho ponderal. Raramente, crianças apresentam efeitos adversos aos medicamentos, portanto não é necessário realizar exames complementares antes do início do tratamento, a não ser que a avaliação inicial evidencie alguma indicação. Os cuidadores e o paciente, quando aplicável, devem ser orientados em relação aos possíveis efeitos adversos e a procurarem o serviço de saúde se presentes. Exames de imagem, em geral a RxT, devem ser realizados no segundo mês e ao final do esquema terapêutico. A melhora clínica e radiológica é, portanto, o principal critério de cura. Nas crianças que eventualmente apresentem facilidade de coleta do escarro e cujo exame tenha sido positivo inicialmente, o acompanhamento bacteriológico deve ser mensal, semelhante ao de adultos.<sup>2,13,25</sup>

Um dos aspectos mais relevantes ao longo seguimento clínico é a garantia da adesão, a fim de evitar o abandono e de atingir a cura. No Brasil, o percentual médio de cura é de 70%, com uma taxa de abandono de cerca de 10%, podendo atingir até 20% em capitais importantes como Porto Alegre.<sup>10</sup> Define-se abandono quando o paciente não se apresenta ao serviço de saúde por mais de 30 dias consecutivos após a data prevista para seu retorno ou após 30 dias desde a última dose tomada, quando sob tratamento diretamente observado (TDO).<sup>2</sup> É considerado TDO quando o paciente recebe doses supervisionadas por profissionais de saúde no mínimo três vezes por

semana durante todo tratamento. Idealmente, deve-se ofertar o TDO para crianças e adolescentes, qualquer que seja a forma clínica da TB e atuar de forma mais atenta nos casos de maior risco para abandono, como TB em menores de 1 ano, história prévia de abandono, negligência ou uso de drogas ilícitas pelo seu cuidador.<sup>2</sup> Essa estratégia, preconizada tanto pela OMS quanto pelo MS, é considerada a principal ação de apoio e monitoramento do tratamento da TB e pode ser considerada como um método direto de aferição da adesão. Entretanto, apenas 35% do país está sob esta medida.<sup>2,10,40</sup>

#### **2.4.5 Tuberculose e comorbidade**

Além dos obstáculos no diagnóstico e tratamento em crianças, a presença de comorbidades pode ser um fator de risco importante para o adoecimento e para piores desfechos.<sup>12</sup> Além disso, a TB pode ser a causa ou a comorbidade de doenças comuns da infância, especialmente pneumonia e desnutrição.<sup>44,45</sup> A coexistência com outra doença é um fator desafiador, já que pode aumentar as chances de interações medicamentosas e interferir na adesão ao tratamento, principalmente quando crônica. Condições como alcoolismo, tabagismo, desnutrição, comprometimento da função hepática ou renal, diabetes, imunodeficiências e coinfeção pelo HIV são fatores de risco já relacionados à maior ocorrência de reações adversas, suspensões, modificações e até abandono do tratamento e portanto estão associados a piores desfechos.<sup>2,40</sup> Entretanto, muitos destes fatores não se aplicam ou não são prevalentes em crianças. O impacto, o espectro da doença, a abordagem diagnóstica e as barreiras ao tratamento da TB não são bem elucidados em crianças com outras comorbidades, como neoplasias, doenças reumatológicas, imunodeficiências primárias e receptores de transplante de órgãos sólidos.<sup>46</sup>

A infecção pelo HIV é a comorbidade de maior relevância, devido não só a sua alta prevalência, como também ao já bem estabelecido impacto da coinfeção TB-HIV. Cerca de 10% de todos os casos de TB no mundo em 2018 ocorreram em PVHIV, o que significa aproximadamente 1 milhão de casos e PVHIV têm um risco 19 vezes maior de adoecer por TB do que a população geral<sup>3</sup>, o que torna fundamental que toda criança diagnosticada com TB seja testada para HIV e que toda criança com HIV seja rotineiramente testada para TB.<sup>47,48</sup> Cerca de um terço das mortes por TB, em 2018, foram em PVHIV<sup>9</sup>, fato que pode ser explicado pela maior ocorrência de falha terapêutica, recidiva e de resistência aos fármacos nessa população.<sup>2</sup> A incidência de

TB em PVHIV está relacionada a estágios de maior gravidade da infecção pelo HIV (inclui menor contagem de T CD4<sup>+</sup>), a menor tempo em uso de terapia antirretroviral (TARV), ao atraso no início da TARV, à má adesão à TARV e a piores estados nutricionais. Desse modo, a garantia de acesso e boa adesão à TARV é uma das ferramentas principais para a prevenção da TB em pacientes com HIV.<sup>49,50</sup>

O grau de imunossupressão também influencia a apresentação clínica da TB em crianças com HIV. Quando há imunodeficiência grave, o predomínio é de sintomas sistêmicos e, portanto, menos específicos; o padrão radiológico é atípico; a PT é frequentemente negativa; a forma extrapulmonar é mais comum; e os exames bacteriológicos apresentam-se de forma oposta: a baciloscopia do escarro é com mais frequência negativa, enquanto que a baciloscopia de tecido e a hemocultura são usualmente mais positivas. Além disso, o aspecto histológico das lesões pode não apresentar os granulomas típicos.<sup>2</sup>

Embora esses aspectos dificultem o diagnóstico, a investigação deve ser semelhante àquela feita em pacientes imunocompetentes, na tentativa de não haver atraso na instituição do tratamento da TB. Esse retardo tem como consequência a maior letalidade observada em pacientes com TB-HIV, principalmente naqueles com contagens de linfócitos T CD4<sup>+</sup> < 200 cel/mm<sup>3</sup>.<sup>2</sup> Outros fatores relacionados a piores desfechos podem ser as menores taxas de conclusão do tratamento anti-TB, maior prevalência de desnutrição, além maiores taxas de complicações da doença.<sup>51,52</sup> O uso adequado de TARV implica em melhor prognóstico, diretamente proporcional ao tempo de uso.<sup>50</sup>

As comorbidades que afetam direta ou indiretamente a função imunológica já são conhecidamente identificadas como risco para TB, entretanto, não se sabe a relação de outras comorbidades com o risco ou evolução da TB. Um estudo demonstrou maior gravidade associada à doença falciforme e à cardiopatia congênita.<sup>46</sup> Uma das preocupações em relação ao tratamento de crianças com comorbidades é o risco de reações adversas, uma vez que esses pacientes podem não ter a função plena de alguns órgãos importantes para a metabolização dos fármacos, especialmente por já receberem suas medicações de rotina.<sup>46</sup>

Dessa forma, a presença de comorbidades em crianças com TB pode contribuir para o atraso diagnóstico, para a redução da eficácia do tratamento, para maiores

taxas de abandono e efeitos adversos, para o aumento da resistência adquirida, para a ampliação da rede de transmissão e para piores desfechos.<sup>40,46</sup>

### 3 JUSTIFICATIVA

A obtenção de dados epidemiológicos acurados envolvendo TB na criança é desafiadora devido a diversos fatores. Um deles é a falta de prioridade dada a este tema pelos programas nacionais de controle da TB, uma vez que crianças são menos propensas a transmitir a doença e, logo, não contribuem para a epidemia. Além disso, há falhas na vigilância e na notificação, mais evidente nos países em desenvolvimento, responsáveis pelo maior número de casos de TB.

Em face ao pequeno número de trabalhos da literatura que avaliam o tratamento da TB na população infantil, quanto a seus mais diversos aspectos, principalmente em relação à interferência da presença de comorbidades, faz-se importante a realização de estudos nesta área, especialmente no Rio de Janeiro, por se tratar de uma região geográfica de alta prevalência de TB.

No serviço de Pneumologia Pediátrica do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG) da Universidade Federal do Rio de Janeiro, realizou-se o acompanhamento de crianças com diferentes formas clínicas de tuberculose nas últimas décadas. O instituto é centro de referência para as mais diversas comorbidades que afetam a população pediátrica, com mais de 3.800 atendimentos mensais em especialidades pediátricas, fato que culmina com o acompanhamento de grande número de pacientes com TB portadores de doença de base. É, portanto, um local onde se reúne uma população bastante específica e de número expressivo.

Dessa forma, este trabalho está em compasso com os atuais objetivos globais da TB infantil, que incluem ampliar o conhecimento epidemiológico, através de coleta e divulgação de dados criteriosamente analisados; identificar prioridades e falhas; e manter vigilância constante. O conteúdo deste trabalho também fomenta os objetivos do programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Instituto Oswaldo Cruz (IOC)/Fiocruz, os quais visam à formação técnico-científica e acadêmica inicial para o desenvolvimento de estudos descritivos, analíticos e experimentais em Medicina Tropical.

O presente estudo trabalha com a hipótese de que as comorbidades em crianças com TB podem representar maior dificuldade para diagnóstico e pior desfecho ao tratamento.



## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo Geral**

Descrever aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos de uma série de casos de crianças notificadas com tuberculose em um centro de referência terciário.

### **4.2 Objetivos Específicos**

- I. Descrever características sociodemográficas;
- II. Descrever os aspectos clínicos, radiológicos e laboratoriais;
- III. Descrever o tratamento, quanto ao esquema terapêutico e à duração;
- IV. Descrever o desfecho (cura, abandono, recidiva e óbito);
- V. Comparar, no âmbito exploratório, os grupos de pacientes com e sem comorbidade quanto às variáveis analisadas;

## **5 MATERIAL E MÉTODOS**

### **5.1 Tipo de estudo**

Observacional, descritivo e longitudinal, do tipo série de casos.

### **5.2 Local do estudo**

Estudo realizado no IPPMG, órgão suplementar da UFRJ, que desempenha funções de assistência, ensino e pesquisa. O IPPMG é um hospital universitário terciário, que abriga as mais diversas especialidades pediátricas, com mais de 5 mil atendimentos ambulatoriais e cerca de 3 mil atendimentos de emergência mensais. Conta ainda com 87 leitos de enfermaria e 10 leitos de UTI pediátrica, além de um centro cirúrgico. Por seu alto grau de especialização e de capacitação de seus profissionais, o instituto é centro de referência para diferentes comorbidades, por vezes raras e complexas, que afetam crianças, contudo sem deixar de valorizar a importância e a necessidade de desenvolver atividades assistenciais ligadas à atenção primária. O serviço de pneumologia pediátrica é referência para TB infantil, além de outras doenças pulmonares, e recebe pacientes encaminhados internamente ou provenientes do nível primário de saúde, via regulamentação sistema público de saúde. Realiza semanalmente atendimento específico a pacientes com suspeita de TB, em ambiente com infraestrutura adequada, atingindo cerca de 25 atendimentos mensais. Portanto, estabelece vínculo e compromisso com o SUS, além de contribuir para pesquisa no nível assistencial e de saúde pública.

### **5.3 População elegível**

Todo paciente notificado com tuberculose, pulmonar ou extrapulmonar, com ou sem confirmação bacteriológica, e assistido nos setores ambulatoriais e/ou de internação do IPPMG.

### **5.4 Critérios de inclusão**

- a) Notificações de TB realizadas entre 2007 e 2018;

- b) Faixa etária entre 0 e 14 anos.

### **5.5 Critérios de exclusão**

- a) Pacientes cujo prontuário estava com dados incompletos referentes à presença ou não de comorbidades, à duração do tratamento e ao desfecho;
- b) Pacientes cujo diagnóstico foi modificado após a notificação, e, portanto, excluído TB;
- c) Pacientes transferidos para acompanhamento em outra instituição, após a notificação, e que, portanto, não concluíram o seguimento no IPPMG.

### **5.6 População do estudo**

Crianças menores de 15 anos com diagnóstico de tuberculose, pulmonar ou extrapulmonar, notificados pelo IPPMG, que se adequaram aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos.

### **5.7 Descrição do processo de coleta de dados**

- I. Identificação da população elegível por meio do livro de notificação de TB do IPPMG.
- II. Seleção da população do estudo de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.
- III. Solicitação dos respectivos prontuários ao arquivo médico.
- IV. Coleta de dados epidemiológicos, clínicos, radiológicos e laboratoriais a partir de revisão de prontuário e respectivo registro na ficha de coleta de dados confeccionada para o estudo (Anexo 11.1).

Este estudo não contempla contato direto com os pacientes ou suas famílias.

### **5.8 Descrição das variáveis**

As variáveis do estudo estão citadas e descritas na Tabela 5.1, em relação ao tipo e aos respectivos resultados possíveis.

**Tabela 5.1 – Variáveis analisadas e respectivas descrições**

Variáveis	Tipo	Definição	Resultados possíveis
Sexo	Categórica	Sexo declarado pelo indivíduo e/ou seus cuidadores	Feminino ou masculino
Idade	Numérica	Em anos completos	0 a 14 anos
Ano do diagnóstico	Numérica	Ano da notificação	2007 a 2018
História de contato com caso de TB <sup>1</sup>	Categórica	Contato com caso de TB pulmonar bacilífero	Sim ou não
Vacinação com BCG	Categórica	Confirmação no cartão de vacinação	Sim ou não
Peso para idade	Categórica	Em percentil, de acordo com o gráfico da NCHS <sup>2</sup>	Menor ou maior que o percentil 3
Testes para HIV	Categórica	Sorologia e/ou carga viral	Positivo ou negativo
Presença de comorbidade	Categórica	Qualquer condição de imunossupressão (primária, por doença ou medicamentosa) ou doenças de base hepática, renal, cardíaca, pulmonar, neurológica ou endócrina.	Sim ou não
Tipo de comorbidade	Categórica	Classificadas em 6 grupos: I. Infecção pelo HIV; II. Encefalopatias; III. Neoplasias; IV. Doenças reumatológicas; V. Imunodeficiências primárias; e VI. Outras	I, II, III, IV, V e/ou VI
Forma clínica de TB	Categórica	De acordo com a classificação radiológica intratorácica <sup>3</sup> ou extrapulmonar	Intratorácica ou extrapulmonar
Diagnóstico locorregional	Categórica	De acordo com o órgão ou sistema afetado	Pulmonar, pleural, miliar, ganglionar, óssea, meníngea e/ou outras
Sintomas ao diagnóstico	Categórica	Lista com sintomas	Sim ou não para cada um dos sintomas
Sintomas há mais de 3 semanas	Categórica	Pelo menos um dos sintomas referidos com duração $\geq 3$ semanas até o diagnóstico de TB estabelecido	Sim ou não

Uso de antibiótico	Categórica	Uso de antibiótico comum para tratamento do quadro atual	Sim ou não
Exame físico ao diagnóstico	Categórica	Lista com sinais ao exame físico	Sim ou não para cada um dos sinais
Prova tuberculínica	Categórica	Resultado em mm da enduração cutânea	<b>Reator:</b> $\geq 10\text{mm}$ se vacinado com BCG há menos de 2 anos ou $\geq 5\text{mm}$ se vacinado com BCG há mais de 2 anos ou não vacinado; ou <b>Não-reator:</b> $< 5\text{mm}^4$
Exames bacteriológicos	Categórica	Lista de espécimes. Considerado positivo se positivo em ao menos um método (baciloscopia, cultura e/ou Xpert <sup>®</sup> MTB/RIF <sup>5</sup> )	Positivo, negativo ou não realizado, para cada espécime
Radiografia de tórax	Categórica	Lista de sinais radiológicos	Sim ou não para cada um dos sinais
Sistema de escore do MS <sup>4</sup> (Figura 2-3)	Categórica	Pontuação no sistema de escore para o diagnóstico de TB pulmonar em crianças	$\geq 40$ , 30-35 ou $\leq 25$
Tratamento	Categórica	Esquema de antimicrobianos inicialmente utilizados	RIP, RIPE ou outro
Esquema básico	Categórica	Esquema básico para tratamento de TB de acordo com a idade <sup>6</sup>	Sim ou não
Duração do tratamento	Numérica	Em meses	Quantidade de meses
Mudança do tratamento	Categórica	Alteração de ao menos um dos antimicrobianos utilizados ao longo do período de tratamento	Sim ou não
Motivo da mudança do esquema de tratamento	Categórica	Razão pela qual houve mudança do tratamento	Resistência antimicrobiana, efeitos adversos, mudança de diagnóstico e/ou outros
Desfecho	Categórica	Desfecho do caso	Cura <sup>7</sup> , abandono <sup>8</sup> , recidiva ou óbito

<sup>1</sup>definições relacionadas: Caso índice – paciente inicialmente identificado com TB em um ambiente em que outras pessoas possam ter sido expostas. É aquele em torno do qual a avaliação de contato é centrada, embora nem sempre corresponda ao caso fonte (caso infectante), como, por exemplo, crianças. Caso fonte – é o caso infectante, não necessariamente o primeiro caso identificado (caso índice). Contato – toda pessoa que foi exposta ao caso índice ou caso fonte. Bacilífero – refere-se a pessoas com TB pulmonar ou laringea que têm baciloscopia positiva no escarro<sup>2</sup>

<sup>2</sup>percentil estabelecido pelo National Center for Health Statistics (Centro Nacional de Estatística em Saúde) dos Estados Unidos, usado como referência no Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil do Ministério da Saúde (MS)<sup>2</sup>

<sup>3</sup>Tuberculose intratorácica classificada de acordo com a definição radiológica, a qual engloba as formas clínicas pulmonar, miliar e pleural, de acordo com Gie et al. (2003) e Marais et al. (2004).<sup>20,26</sup>

<sup>4</sup>de acordo com o escore recomendado no documento Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica, de 2011<sup>38</sup>

<sup>5</sup>Teste rápido molecular para TB e detecção de resistência à rifampicina

<sup>6</sup>O esquema básico para o tratamento da TB usado no IPPMG, até 2011, foi o esquema RHZ para todas as idades. A partir de 2011, o esquema básico passou a ser RIP para menores de 10 anos e RHZE para crianças  $\geq 10$  anos, conforme recomendado pela nota técnica do MS de 2009<sup>41</sup>

<sup>7</sup>Cura definida como registro em prontuário de alta do ambulatório de pneumologia pediátrica pelo médico responsável, após melhora clínica e radiológica documentada

<sup>8</sup>Abandono definido quando o paciente deixa de comparecer à unidade de saúde por mais de 30 dias consecutivos, após a data prevista para o seu retorno, segundo o Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil do MS de 2010

## 5.9 Metodologia de análise de dados

Para a entrada de dados, foi construído o banco de dados por meio do Microsoft Office Excel e posteriormente transferido para o software R 3.4.0 para análise estatística.

A análise descritiva foi apresentada sob forma de tabelas e/ou gráficos, expressos em frequência (n) e percentual (%) para dados categóricos; e média e desvio padrão (DP) para dados numéricos.

Toda a análise estatística foi realizada com o programa R 3.4.0 e com a sua biblioteca *tableone*. A análise estatística incluiu testes de hipótese paramétricos e não paramétricos. O teste exato de Fisher foi aplicado nas variáveis categóricas, expressas em total e percentual. Este teste tem como objetivo avaliar se as frequências associadas às categorias de uma das variáveis se comportam de modo homogêneo nas diversas categorias. Nas variáveis numéricas, expressas em média e desvio padrão (DP), foi aplicado o teste *t de Student*, para avaliar a diferença entre a média de dois grupos. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando o valor-p foi menor do que 0,05 ( $p < 0,05$ ) e estão representados nas tabelas com um asterisco (\*) ao lado do valor numérico do valor-p.

## 5.10 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

CEP da Fundação Oswaldo Cruz/IOC: parecer número 3.627.478 (Anexo 11.2)

CEP do IPPMG: parecer número 3.522.293 (Anexo 11.2)

Estudo realizado segundo os princípios da Declaração de Helsinque e sob as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo seres humanos, definidas pela Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Foi solicitada a isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, que foi devidamente deferida por ambos os comitês de ética envolvidos.

## 6 RESULTADOS

A população elegível para o estudo compreendia um total de 161 pacientes, notificados com TB pelo ambulatório de pneumologia pediátrica do IPPMG. Aplicados os critérios de inclusão, ou seja, pacientes notificados entre 2007 e 2018 e com idade entre 0 e 14 anos, 110 casos foram incluídos. Por meio da solicitação ao arquivo médico do referido hospital, foram disponibilizados 100 prontuários. Dez prontuários não foram encontrados, mesmo após inúmeras tentativas de busca em datas distintas. De acordo com os critérios de exclusão, 5 pacientes foram excluídos por terem sido transferidos a outras unidades de saúde e, portanto, não realizaram o acompanhamento de forma completa no IPPMG; 3 por dados inexistentes em relação à duração do tratamento e ao desfecho; e 7 devido à mudança de diagnóstico e, portanto, excluído TB. A população do estudo foi de 85 casos (Figura 6-1).

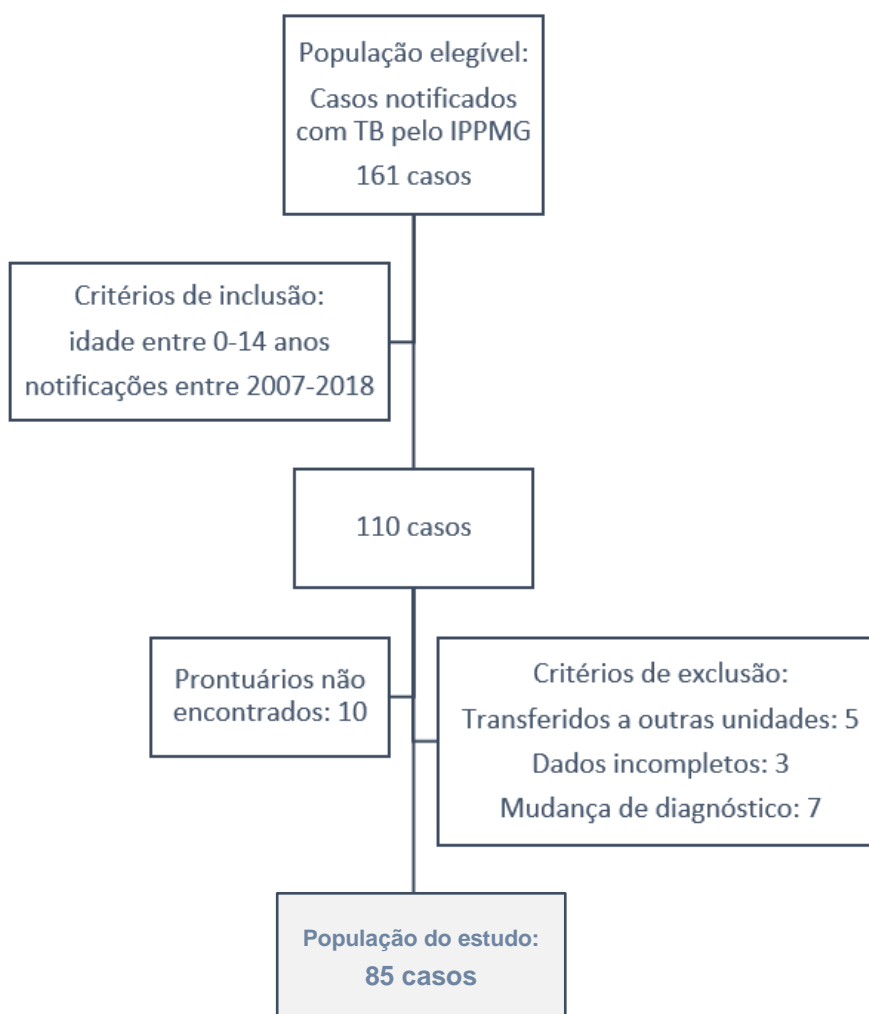


Figura 6-1 População do estudo, segundo perdas, critérios de inclusão e exclusão



Foram realizadas análises de dados demográficos e clínicos dos 85 casos. A análise descritiva evidenciou que a idade média foi de 6,2 ( $\pm$  4) anos e que não houve diferença significativa entre os gêneros, embora mais da metade seja do sexo masculino (54,1%). Observou-se que 36,5% (31/85) dos pacientes apresentavam comorbidade. Após estratificar os pacientes quanto à presença ou ausência de comorbidade observou-se diferença estatística significativa na média de idade entre estes grupos (7,4 vs. 5,4, respectivamente), apresentando ainda predomínio na frequência do sexo feminino (64,5%) no cCom e masculino (64,8%) no sCom (Tabela 6.1).

Tabela 6.1 Dados demográficos de crianças notificadas com tuberculose pelo Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira de 2007 a 2018, estratificados por presença (cCom) ou ausência (sCom) de comorbidade.

	<b>Total</b>	<b>cCom</b>	<b>sCom</b>	<b>Valor-p</b>
Número (%)	85 (100)	31 (36,5)	54 (63,5)	
Idade média $\pm$ DP <sup>1</sup>	6,2 $\pm$ 4	7,4 $\pm$ 4	5,4 $\pm$ 4	0,03*
Sexo	Masculino (%)	46 (54,1)	11 (35,5)	0,01*
	Feminino (%)	39 (45,9)	20 (64,5)	

<sup>1</sup>em anos

\*estatisticamente significativo de acordo com o teste t de *Student*

DP = desvio padrão

As comorbidades foram divididas em seis categorias: infecção pelo HIV, incluindo pacientes com AIDS; encefalopatias crônicas; neoplasias; doenças reumatológicas; imunodeficiências primárias; e outras comorbidades. A infecção pelo HIV estava presente em mais de um terço dos pacientes cCom (11/31, 35,5%). Houve apenas um caso de encefalopatia crônica, dois casos de neoplasia, dois casos de doenças reumatológicas e um caso de imunodeficiência primária. Dentre as diversas outras comorbidades identificadas, um quarto (4/16) correspondia a doenças pulmonares crônicas (asma, broncodisplasia e bronquiolite obliterante) (Tabela 6.2).

Tabela 6.2 Frequência dos tipos de comorbidade presentes em crianças notificadas com tuberculose pelo Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira de 2007 a 2018

<b>Comorbidade</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
HIV	11	35,5
Encefalopatias crônicas	1	3,2
Neoplasias	2	6,5
D. Reumatológicas	2	6,5
Imunodeficiências primárias	1	3,2
Outras	14	45,2
<i>Doenças pulmonares crônicas<sup>1</sup></i>	4	12,5
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

<sup>1</sup>asma, bronquiolite obliterante e displasia broncopulmonar

A análise sobre o histórico de contato das crianças com caso índice bacilífero, mostrou que o registro da informação estava disponível para a maioria dos casos (71/85, 83,5%) e que não houve diferença significativa nos grupos cCom vs sCom ( $p = 0,91$ ). Havia histórico positivo em 57,7% dos casos (41/71), nos quais, majoritariamente, o contato havia ocorrido há menos de 2 anos (39/41, 95,1%). Os casos índices eram, em sua maioria, familiares próximos tais como mãe, pai, avós ou irmão (25/41, 60,9%). Houve apenas um caso de contato com TB-MR. Em relação ao *status* vacinal da BCG, a informação estava disponível para 63/85 (74,1 %) e todos os casos, exceto 2, eram vacinados. Os dois casos não vacinados pertenciam ao grupo cCom (Tabela 6.3).

Tabela 6.3 Frequência de história de contato com caso índice de TB e de vacinação com BCG<sup>1</sup>, estratificadas pela presença (cCom) ou ausência (sCom) de comorbidade, em crianças notificadas com tuberculose pelo Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira de 2007 a 2018

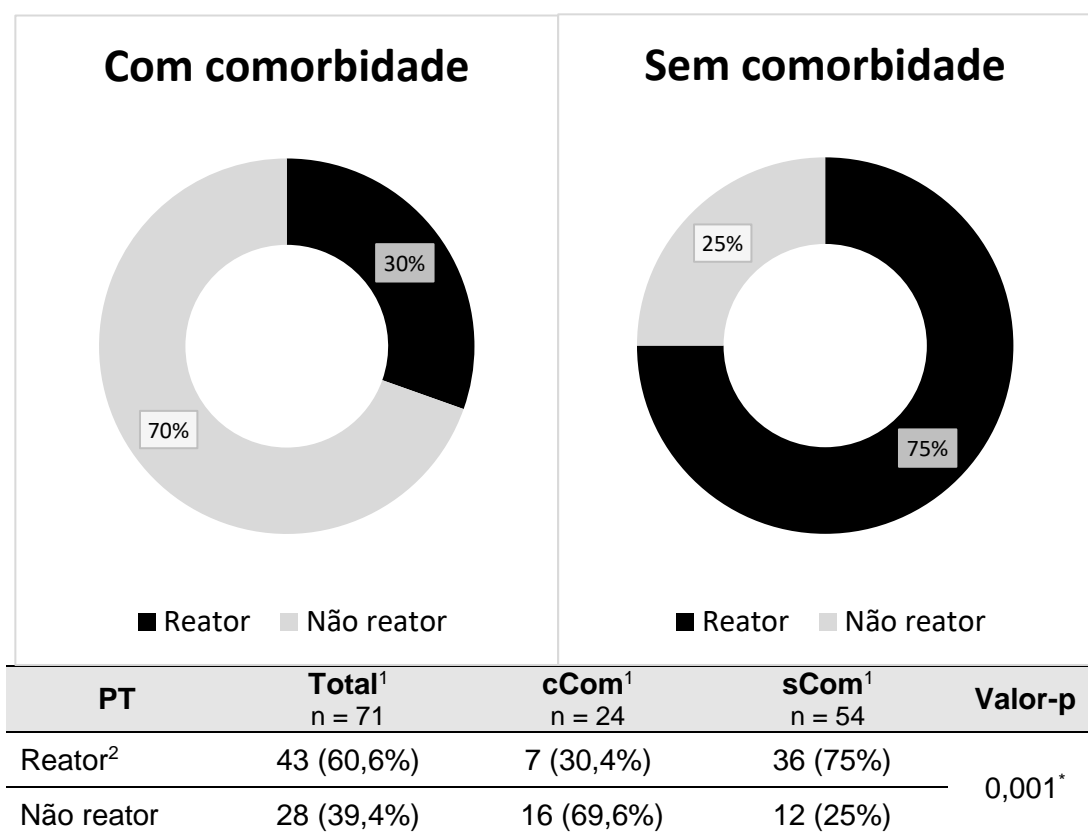
<b>História de Contato</b>	<b>Total<sup>2</sup></b> n = 71	<b>cCom<sup>2</sup></b> n = 23	<b>sCom<sup>2</sup></b> n = 55	<b>Valor-p</b>
Com contato	41 (57,7%)	12 (54,5%)	29 (59,2%)	0,91
<i>Há menos de 2 anos</i>	39 (95,1%)	12 (100%)	27 (93,1%)	
Sem contato	30 (42,3%)	10 (45,5%)	20 (40,8%)	
<b>Vacinação com BCG</b>	<b>Total<sup>2</sup></b> n = 63	<b>cCom<sup>2</sup></b> n = 26	<b>sCom<sup>2</sup></b> n = 37	<b>Valor-p</b>
Vacinado	61 (96,8%)	24 (92,3%)	37 (100%)	0,32
Não vacinado	2 (3,2%)	2 (7,7%)	0	

<sup>1</sup>Bacilo de Calmette-Gérin

<sup>2</sup>número de casos reduzido, devido a prontuários sem informação acerca desta variável

A prova tuberculínica (PT) foi realizada na maioria das crianças (71/85, 83,5%). Estratifcando os casos quanto à comorbidade, o resultado não reator (<5mm ou <10mm em vacinados há menos de 2 anos) foi predominante no cCom (16/24, 69,6%,  $p = 0,01$ ), enquanto no sCom, apenas um quarto (12/48, 25%) resultou em teste não reator. Nota-se, portanto, que a maioria das crianças sCom evidenciaram PT com resultado reator (36/48, 75%), dos quais quase 90% eram  $\geq 10$ mm

Figura 6-2). Por outro lado, analisando apenas os pacientes com infecção pelo HIV, todos, exceto um, apresentaram PT não reatora (7/8, 87,5%), com diferença significativa quando comparados aos pacientes sem infecção pelo HIV (21/63, 33,3%,  $p < 0,01$ ). As crianças com até 2 anos de idade, mesmo aquelas com confirmação de vacinação com BCG, apresentaram resultados polarizados, PT = 0 ou PT  $\geq 10$ mm, o que torna remota a possibilidade de que esses resultados sejam falso positivos por influência vacinal.<sup>53,54</sup> Apenas um caso que havia sido vacinado com BCG nesta faixa etária apresentou PT de 9mm.



<sup>1</sup>número de casos reduzido, devido a prontuários sem informação acerca desta variável

<sup>2</sup>resultado  $\geq 5$ mm ou, em vacinados há menos de 2 anos,  $\geq 10$ mm

\*estatisticamente significativo de acordo com o teste exato de Fisher

Figura 6-2 Resultado da prova tuberculínica (PT), estratifcado pela presença (cCom) ou ausência (sCom) de comorbidade, em crianças notificadas com tuberculose pelo Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira de 2007 a 2018

As formas de TB foram categorizadas como TB intratorácica (52/85, 61,2%), que compreende as formas pulmonar (44/85, 51,8%), miliar (6/85, 7,1%) e pleural (5/85, 5,9%); e em TB extrapulmonar (41/85, 48,8%) que compreende a TB ganglionar (19/85, 22,4%), TB meníngea (11/85, 12,9%) e TB óssea (9/85, 10,6%). Outras formas de TB extrapulmonar foram agrupadas em uma mesma categoria (10/85, 11,8%). Oito pacientes apresentaram TB intratorácica e extrapulmonar concomitantemente e alguns apresentaram TB extrapulmonar em mais de um órgão ou sistema (Tabela 6.4).

Tabela 6.4 Frequência de diagnósticos de acordo com o sítio de infecção, estratificada pela presença (cCom) ou ausência (sCom) de comorbidade, em crianças notificadas com tuberculose pelo Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira de 2007 a 2018

<b>Forma Clínica<sup>1</sup></b>	<b>Total (%)</b>	<b>cCom (%)</b>	<b>sCom (%)</b>	<b>Valor-p</b>
<b>Intratorácicas<sup>2</sup></b>	52 (61,2)	20 (64,5)	32 (59,3)	0,80
<i>Pulmonar</i>	44 (51,8)	16 (51,6)	28 (51,9)	1,00
<i>Miliar</i>	6 (7,1)	3 (9,7)	3 (5,6)	0,78
<i>Pleural</i>	5 (5,9)	2 (6,6)	3 (5,6)	1,00
<b>Extrapulmonares</b>	41 (48,8)	13 (41,9)	28 (51,9)	0.51
<i>Ganglionar</i>	19 (22,4)	8 (25,8)	11 (20,4)	0,75
<i>Meníngea</i>	11 (12,9)	2 (6,5)	9 (16,7)	0,31
<i>Óssea</i>	9 (10,6)	1 (3,2)	8 (14,8)	0,19
<i>Outros</i>	10 (11,8)	4 (12,9)	6 (11,1)	1,00

<sup>1</sup>alguns pacientes apresentaram mais de uma forma clínica concomitantemente

<sup>2</sup>corresponde às formas pulmonar, miliar e/ou pleural

A avaliação da história clínica evidenciou que, na grande maioria dos casos, os sintomas já estavam presentes há mais de duas semanas (67/85, 78,8%) e que já haviam sido usados antibióticos comuns para o tratamento dos referidos sintomas, sem melhora (59/85, 69,4%). A febre foi o sintoma mais frequente entre os pacientes (71,8%), independente do diagnóstico locorregional da TB, porém houve diferença estatística significativa entre os grupos cCom (17/31, 54,8%) e sCom (44/54, 81,5%,  $p = 0,01$ ). Também houve diferença significativa nestes grupos na frequência de hepatomegalia, 29% vs. 9,3% ( $p = 0,02$ ) e de estertores à ausculta, 22,6% vs. 5,6% ( $p = 0,04$ ), respectivamente. Outro sinal relevante foi o emagrecimento, presente em 41,2% (35/85) do total, que foi mais frequente do que o baixo peso para a idade (percentil <3) (13/75, 17,3%) (Tabela 6.5 e Tabela 6.6). As crianças com TB intratorácica frequentemente apresentavam febre (38/52, 73,1%), seguida por tosse (35/52, 67,3%). Outros sinais específicos do exame físico do sistema respiratório

foram menos observados, como murmúrio vesicular abolido ou reduzido (16/52, 30,8%), taquidispneia (13/52, 25%), estertores (9/52, 17,3%), e sibilos (3/52, 5,8%) (Tabela 6.5).

Tabela 6.5 Frequência de sintomas, história prévia e sinais ao exame físico inicial, estratificada pela presença (cCom) ou ausência (sCom) de comorbidade e por casos de tuberculose intratorácica, em crianças notificadas com tuberculose pelo Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira de 2007 a 2018.

	<b>Total (%)</b> n = 85	<b>cCom (%)</b> n = 31	<b>sCom (%)</b> n = 54	<b>Valor-p</b>	<b>TB intratorácica<sup>2,3</sup> (%)</b> n = 52
<b>Sintomas</b>					
Febre	61 (71,8)	17 (54,8)	44 (81,5)	0,01*	38 (73,1)
Tosse	38 (44,7)	15 (48,4)	23 (42,6)	0,77	35 (67,3)
Emagrecimento	35 (41,2)	10 (32,3)	25 (46,3)	0,30	26 (50,0)
Adinamia	12 (14,1)	3 (9,7)	9 (16,7)	0,57	6 (13,5)
Dor óssea	11 (12,9)	3 (9,7)	8 (14,8)	0,73	6 (11,5)
Dor abdominal	8 (9,4)	3 (9,7)	5 (9,3)	1,00	3 (5,8)
Sudorese	8 (9,4)	2 (6,5)	6 (11,1)	0,74	7 (13,5)
Dor torácica	7 (8,2)	3 (9,7)	4 (7,4)	1,00	6 (11,5)
Cefaleia	2 (2,4)	0	2 (3,7)	0,73	0
Expectoração	2 (2,4)	0	2 (3,7)	0,73	2 (3,8)
Outros	21 (24,7)	6 (19,4)	15 (27,8)	0,54	11 (21,2)
<b>História prévia ao diagnóstico</b>					
Sintomas há mais de 2 semanas	67 (78,8)	22 (71,0)	45 (83,3)	0,28	40 (76,9)
Uso prévio de ATB sem resposta	59 (69,4)	20 (64,5)	39 (72,2)	0,61	37 (71,2)
<b>Sinais</b>					
Adenomegalia	22 (25,9)	9 (29,0)	13 (24,1)	0,80	6 (11,5)
MV reduzidos/abolidos	18 (21,2)	3 (9,7)	15 (27,8)	0,09	16 (30,8)
Taquidispneia	14 (16,5)	7 (22,6)	7 (13,0)	0,39	13 (25)
Hepatomegalia	14 (16,5)	9 (29,0)	5 (9,3)	0,03*	9 (17,3)
Estertores	10 (11,8)	7 (22,6)	3 (5,6)	0,04*	9 (17,3)
Esplenomegalia	6 (7,1)	4 (12,9)	2 (3,7)	0,24	3 (5,8)
Convulsão	5 (5,9)	1 (3,2)	4 (7,4)	0,75	0
Sibilos	4 (4,7)	1 (3,2)	3 (5,6)	1,00	3 (5,8)
Ascite	1 (1,2)	0	1 (1,9)	1,00	0
Ataxia	1 (1,2)	0	1 (1,9)	1,00	0
Sinais meníngeos	1 (1,2)	0	1 (1,9)	1,00	0

ATB = antibiótico, MV = Murmúrio vesicular, TB = tuberculose

<sup>2</sup>corresponde às formas pulmonar, miliar e/ou pleural

<sup>3</sup>alguns pacientes apresentavam formas extrapulmonares concomitantemente

\*estatisticamente significativo de acordo com o teste exato de Fisher

Dados antropométricos estavam disponíveis em 75 prontuários. A prevalência de baixo peso para a idade (percentil <3) foi de 17,3% na população total (13/75), com frequência significativamente maior (41,7%, 10/24,  $p < 0,001$ ) no cCom relativo aos sCom (5,9%, 3/51) (Tabela 6.6). Quando considerado apenas o grupo de pacientes com infecção pelo HIV, a prevalência de baixo peso atingiu 63,6% (7/11,  $p < 0,001$ ), taxa significativa maior quando comparada com apenas 9% (6/64) entre aqueles sem infecção pelo HIV.

Tabela 6.6 Distribuição de percentil (P) de peso para idade de acordo com a classificação da National Center for Health Statistics (NCHS), estratificada pela presença (cCom) ou ausência (sCom) de comorbidade, em crianças notificadas com tuberculose pelo Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira de 2007 a 2018.

<b>Peso x Idade</b>	<b>Total<sup>1</sup> (%)</b> n = 75	<b>cCom<sup>1</sup> (%)</b> n = 24	<b>sCom<sup>1</sup> (%)</b> n = 51	<b>Valor-p</b>
Percentil < 3	13 (17,3)	10 (41,7)	3 (5,9)	<0,001*
Percentil ≥ 3	62 (82,7)	14 (58,3)	48 (94,1)	

<sup>1</sup>número de casos reduzido, devido a prontuários sem informação acerca desta variável

\*estatisticamente significativo de acordo com o teste exato de Fisher

A alteração mais encontrada na radiografia de tórax (RxT), dentre aqueles diagnosticados com TB intratorácica, foi a presença de condensação ou infiltrado (67,3%), seguida por adenomegalia hilar (30,8%), derrame pleural (13,5%) e padrão miliar (11,5%). Outras alterações mais prevalentes na população adulta foram menos relevantes, como cavitação (7,7%) e nódulo (5,8%). Apenas 3,8% apresentavam RxT normal, porém foram enquadrados no grupo de TB intratorácica por apresentarem sintomas compatíveis com esta forma de TB, apesar da ausência de alterações radiológicas (Tabela 6.7).

Tabela 6.7 Frequência de padrões encontrados na radiografia de tórax de crianças notificadas com tuberculose intratorácica<sup>1</sup> pelo Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira de 2007 a 2018.

<b>Padrão na radiografia de tórax</b>	<b>n (%)</b>
Condensação ou infiltrado	35 (67,3)
Adenomegalia hilar	16 (30,8)
Derrame pleural	7 (13,5)
Padrão miliar	6 (11,5)
Cavitação	4 (7,7)
Nódulo	3 (5,8)
Outros	5 (9,6)
Sem alterações <sup>2</sup>	2 (3,8)

<sup>1</sup>corresponde às formas pulmonar, miliar e/ou pleural

<sup>2</sup>diagnóstico de TB intratorácica baseado em sintomas clínicos compatíveis e definido por meio de pontuação no sistema de escore

A suspeita em relação ao diagnóstico locorregional da TB guia as ferramentas necessárias para sua determinação. Na abordagem da TB intratorácica, o método diagnóstico mais utilizado foi o sistema de escore do MS. Para homogeneização dos casos, foi aplicado o escore do Manual para o Controle da TB no Brasil publicado em 2011 pelo MS. Do total de pacientes com TB intratorácica cujos dados disponíveis em prontuário permitia a aplicação do escore, 29/47 (61,7%) se enquadraram na categoria de diagnóstico muito provável (escore  $\geq 40$ ), 15 (31,9%) na categoria de diagnóstico possível (escore = 30-35) e 3 (6,4%) na categoria de diagnóstico pouco provável (escore  $\leq 25$ ). No cCom, mais de 90% (16/17) dos pacientes pontuaram 30 pontos ou mais (Tabela 6.8).

Tabela 6.8 Distribuição entre as categorias do sistema de escore do Ministério da Saúde<sup>1</sup> para o diagnóstico de TB pulmonar, estratificada pela presença (cCom) ou ausência (sCom) de comorbidade, em crianças notificadas com tuberculose intratorácica pelo Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira de 2007 a 2018

<b>Escore</b>	<b>Total<sup>2</sup> (%)</b> n = 47	<b>cCom<sup>2</sup> (%)</b> n = 17	<b>sCom<sup>2</sup> (%)</b> n = 30	<b>Valor-p</b>
$\geq 40$	29 (61,7)	8 (47,0)	21 (70,0)	0,24
30-35	15 (31,9)	8 (47,0)	7 (23,3)	
$\leq 25$	3 (6,4)	1 (5,9)	2 (6,7)	

<sup>1</sup>sistema de escore do Manual para o Controle da TB no Brasil de 2011

<sup>2</sup>número de casos reduzido, devido a prontuários sem informação acerca desta variável

A coleta de ao menos uma amostra para pesquisa de *M. tuberculosis* foi realizada em 67/85 (78,8%) pacientes, com confirmação em 36/67 casos (53,7%), envolvendo ao menos um método, microbiológico (bacterioscopia e/ou cultura) ou molecular (Xpert MTB/RIF®). O tipo de espécime mais coletado foi o lavado gástrico, realizado em 26 pacientes, dos quais 11 (42,3%) foram positivos. O exame de escarro, espontâneo ou induzido, foi realizado em 16 pacientes, com positividade inferior à do lavado gástrico (4/16, 25%). O exame histopatológico foi o que produziu maior taxa de positividade (14/21, 66,6%), além de ter sido importante na avaliação de aspectos sugestivos de TB, como granuloma caseoso, naqueles em que o exame bacteriológico foi negativo. Entretanto, a frequência de pacientes submetido a este exame foi de, aproximadamente, um quarto (21/85, Tabela 6.9).

O esquema básico foi utilizado no tratamento da maioria dos casos (80/85, 94,1%), o qual correspondeu ao esquema RHZ em 87,5% (70/80) e ao esquema RHZE em 12,5% (10/80), de acordo com as recomendações vigentes para a faixa etária no ano do diagnóstico. Dentre os 5 casos nos quais outro esquema foi escolhido (5/85, 5,8%), 4 eram pacientes com comorbidade. O caso sem comorbidade foi o único

caso de resistência à rifampicina detectado, em amostra de lavado gástrico, através do Xpert MTB/RIF® e, portanto, o esquema escolhido foi específico para TB-DR. Este paciente é do sexo masculino, tinha 2 anos de idade e não possuía história de contato com caso de TB. Não houve diferença estatística significativa na escolha do esquema inicial de tratamento entre os grupos cCom e sCom (Tabela 6.10).

Tabela 6.9 Espécimes coletados para realização de exame bacteriológico e/ou molecular e respectivas frequências de resultados positivos, estratificado por TB intratorácica e extrapulmonar, em crianças notificadas com tuberculose pelo Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira de 2007 a 2018

Espécimes <sup>1</sup>	Total		TB intratorácica		TB extrapulmonar	
	Realizados	Positivos <sup>2</sup> (%)	Realizados <sup>3</sup>	Positivos <sup>2</sup> (%)	Realizados <sup>3</sup>	Positivos <sup>2</sup> (%)
Lavado gástrico	26	11 (42,3)	18	8 (44,4)	10	4 (40,0)
Histopatológico	21	14 (66,6)	6	3 (50,0)	19	12 (63,1)
Escarro <sup>4</sup>	16	4 (25,0)	15	3 (20)	5	0
LCR	12	1 (8,3)	3	0	12	1 (8,3)
Aspirado Traqueal	5	3 (60,0)	4	3 (75)	2	1 (50,0)
Lavado broncoalveolar	5	3 (60,0)	4	2 (50)	2	1 (50,0)
Outros	9	3 (33,3)	3	1 (33,3)	6	3 (50,0)

<sup>1</sup>alguns pacientes coletaram mais de um tipo de espécime; <sup>2</sup>em ao menos um método (baciloscopia, cultura e/ou Xpert MTB/RIF®); <sup>3</sup>alguns pacientes apresentaram TB intratorácica e extrapulmonar concomitantemente; <sup>4</sup>apenas um foi escarro induzido

LCR = líquido cefalorraquidiano

A duração do tratamento, independentemente da forma clínica de TB, foi em média 7,2 ( $\pm 2,8$ ) meses, sem diferença significativa entre os grupos cCom e sCom (Tabela 6.10). Nos casos de TB óssea e/ou meníngea (n = 18), a média de duração do tratamento foi de 9,6 meses. Destes, 5 (27,7%) necessitaram de tratamento mais prolongado, variando de 10 a 24 meses. Nas outras formas de TB, 13/74 (17,5%) casos tiveram necessidade de ampliação do tempo de tratamento para mais de 6 meses, variando de 8 a 12 meses de duração.

A frequência de efeitos adversos foi de 1,2%, correspondente a um caso (1/85), no qual houve troca do esquema terapêutico e posterior conclusão do tratamento. Outra causa de modificação das medicações foi por persistência dos sintomas, mesmo após uso do esquema inicial, correspondendo a 2,3% (2/85) da população. No total, 9 pacientes (9/85, 10,6%) tiveram seu esquema terapêutico modificado, sem diferença entre aqueles cCom e sCom (Tabela 6.10).



Tabela 6.10 Esquema terapêutico, duração do tratamento e necessidade de mudança do esquema inicial, estratificados pela presença (cCom) ou ausência (sCom) de comorbidade, em crianças notificadas com tuberculose pelo Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira de 2007 a 2018.

	<b>Total (%)</b> n=85	<b>cCom (%)</b> n=31	<b>sCom (%)</b> n=54	<b>Valor-p</b>
<b>Esquema terapêutico</b>				
Básico	80 (94,1)	27 (87,0)	53 (98,1)	0,59
<i>RHZ</i>	70 (87,5)	24 (88,9)	46 (86,8)	
<i>RHZE</i>	10 (12,5)	3 (11,1)	7 (13,2)	
Segunda linha	5 (5,9)	4 (13,0)	1 (1,9)	
<b>Duração</b>				
	<b>média (DP)</b>	<b>média (DP)</b>	<b>média (DP)</b>	
Meses	7,2 (2,8)	6,8 (2,2)	7,5 (3,0)	0,27
<b>Modificação</b>				
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Sim	3 (3,5)	0	3 (5,5)	0,45

R = Rifampicina, H = Isoniazida, P = Pirazinamida, E = Etambutol, DP = desvio padrão

A análise dos desfechos do tratamento das crianças mostrou percentual de cura alto (78/85, 91,8%), não foi documentado nenhum caso de recidiva ou de óbito, 8,2% de abandono ao tratamento. A análise da distribuição dos desfechos nos pacientes estratificados quanto à presença ou ausência de comorbidade mostrou frequência de cura similares (93,5% e 90,7%, respectivamente) e, embora o abandono ao tratamento tenha mostrado percentual maior nos sCom (6,5% vs 9,3%), a diferença não foi significativa (Figura 6-3).

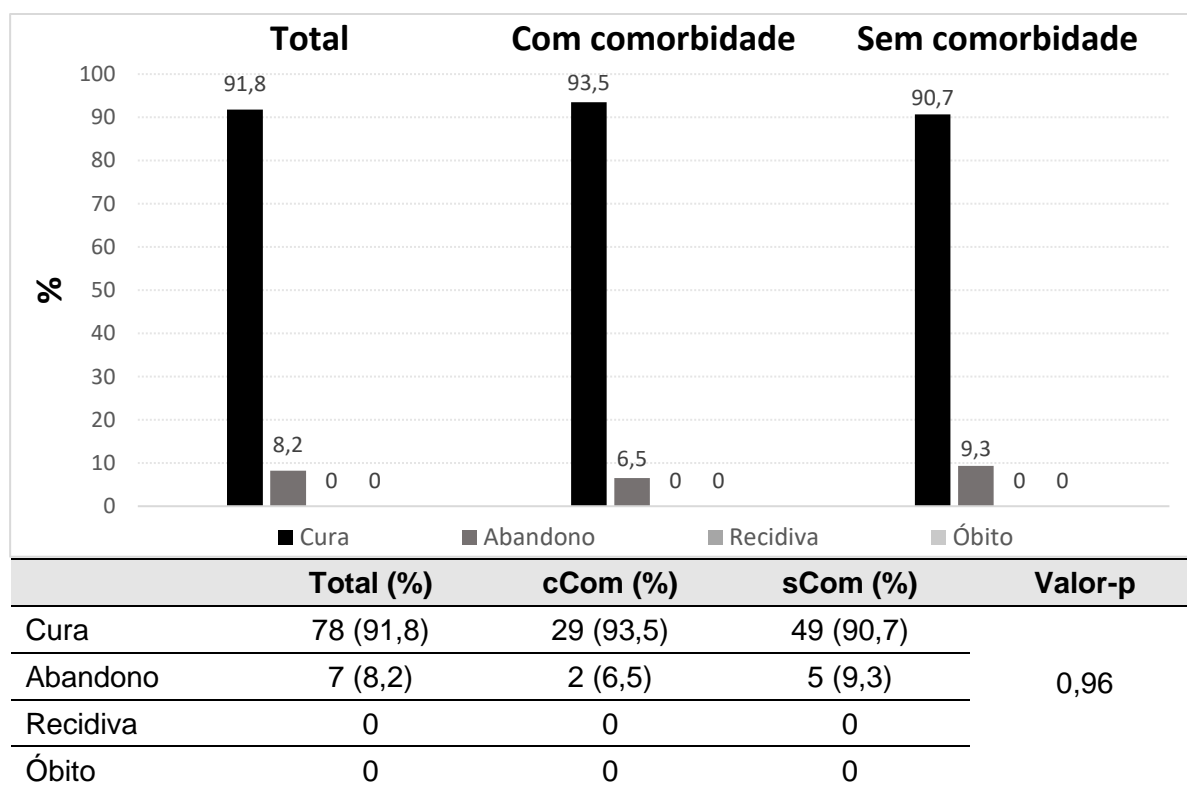


Figura 6-3 Desfecho (cura, abandono, recidiva ou óbito) estratificado pela presença (cCom) ou ausência (sCom) de comorbidade, em crianças notificadas com tuberculose pelo Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira de 2007 a 2018.

## 7 DISCUSSÃO

Notavelmente, a frequência de crianças com comorbidade neste estudo foi mais alta do que a encontrada na população geral de mesma faixa etária (36,5% vs 16-18%).<sup>55</sup> Isto pode ser explicado pelo fato de o IPPMG ser um hospital universitário terciário que abriga quase todas as subespecialidades pediátricas e ser centro de referência para diversas doenças pediátricas de natureza crônica e complexa. Além disso, é fato que o adoecimento por TB é associado a condições que comprometem o sistema imunológico, e assim esta é uma população mais propensa a apresentar comorbidades do que a população geral.<sup>44,46</sup>

A distribuição equivalente dos gêneros corrobora o descrito, nos relatórios globais da OMS, para crianças. Diferentemente do que se observa em adultos jovens (15 a 24 anos), adultos (25 a 64 anos) e idosos (>65 anos), nos quais a proporção de casos de TB é de até 2 homens para cada mulher (2:1), em crianças (0 a 14 anos) o sexo não se relaciona com a distribuição da doença.<sup>3</sup> Naqueles maiores de 14 anos, a maior prevalência em homens é relacionada a questões socioeconômicas e culturais, que favorecem sua exposição ao bacilo. A exposição pode ocorrer no ambiente familiar, de trabalho, em instituições de longa permanência, em escolas, recintos fechados e superlotados de lazer, dentre outros. Contrariamente, crianças, principalmente as menores de 5 anos, têm seu ambiente mais restrito ao domicílio e, portanto, sua contaminação está relacionada, em geral, a um caso fonte intradomiciliar, corroborado por mais da metade das crianças da população de estudo com história positiva de contato com TB em familiares próximos, o que torna o risco de infecção independente do sexo.<sup>2</sup>

A avaliação do risco de infecção deve ser individualizada, considerando-se a forma da doença do caso fonte, o ambiente e o tempo de exposição. Crianças menores de 5 anos e PVHIV são prioritários para a investigação, já que estão sob maior risco de desenvolver TB ativa, além de apresentarem doença de progressão mais rápida e com maior chance de evolução para formas graves e disseminadas, associadas a alta morbimortalidade.<sup>2,21,56,57</sup> De forma inversa, quando o caso índice, ou seja, o primeiro caso diagnosticado dentro de um núcleo, for uma criança, há de se buscar o caso fonte, tendo em vista que crianças com TB, na maioria das vezes, se infectam após contato com um adulto bacilífero do ambiente intradomiciliar. Preconiza-se, então, a investigação de todos os seus contatos, independentemente

da forma clínica da TB, a fim de se identificar não somente os casos de ILTB, mas, principalmente, o caso fonte, interrompendo assim a cadeia de transmissão.<sup>2,56</sup>

Na população estudada, em mais da metade dos casos havia história positiva de contato com caso índice de TB, porém estas crianças não haviam sido investigadas para ILTB ou doença ativa. Tal fato põe em evidência a grande fragilidade do sistema de saúde, já que esses casos são preveníveis em até 90%, quando realizado o tratamento da ILTB de forma adequada<sup>2,56</sup>, o que, em números absolutos, nesta população, poderia significar até 37 casos a menos de crianças adoecidas por TB, se todas aquelas com história de contato tivessem sido investigadas. É preocupante notar que mais de 95% dos contatos havia ocorrido há menos de 2 anos, corroborando outros autores que descrevem que há um maior risco de adoecimento nos primeiros 2 anos após a infecção por *M. tuberculosis*.<sup>2,19</sup> A prevenção da TB ativa com o tratamento da ILTB é uma das principais estratégias para a redução da taxa de incidência da doença.<sup>2,57</sup> No Brasil, desde 2014, é recomendada a notificação e o registro do tratamento da ILTB em todas as unidades federativas e, em 2018, foi publicado o Protocolo de Vigilância da Infecção Latente por *Mycobacterium tuberculosis*, que visa, a partir da notificação e acompanhamento das pessoas em tratamento da ILTB, construir o panorama epidemiológico da ILTB no país, buscando como resultado a redução da incidência da doença.<sup>58,59</sup>

O contraponto à presença de contato com caso fonte também é relevante, pois não havia história de contato com caso de TB bacilífero em uma parcela significativa dos participantes do presente estudo. A história de contato com TB é uma variável que deve ser abordada de forma cuidadosa, porque familiares e/ou cuidadores frequentemente omitem tal informação, devido ao estigma em relação à doença.<sup>34</sup> Ainda assim, este resultado reforça os dados mundiais que afirmam que há milhares de casos não diagnosticados, já que o caso infectante de cada um desses núcleos não havia sido identificado pelo menos até que a criança adoecesse. Esta lacuna de detecção da doença é um dos principais desafios para o fim da TB.<sup>6</sup> A diferença entre a incidência global estimada e o número de casos notificados é muito expressiva em crianças, principalmente na faixa etária de 0 a 5 anos, podendo chegar a alarmantes 70%.<sup>3</sup> No Brasil, em estudo baseado em dados secundários, dados cruzados do Sistema de Informação dos Agravos de Notificação (SINAN) com dados do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) revelaram que quase 40% dos óbitos por ou associados à TB não constavam no registro de casos, o que aponta para um descompasso evidente entre a vigilância epidemiológica da TB e a assistência.<sup>60</sup> Este

fato passa, ainda, pela falta de compartilhamento de informações entre os bancos de dados oficiais, o que diminui em muito a sensibilidade dos dados informatizados para guiar as políticas públicas.

Por outro lado, um dos pontos que contribui para esta enorme e preocupante lacuna de detecção de TB em crianças é o fato de que os sinais e sintomas são ainda menos específicos do que no adulto.<sup>12,44</sup> Ao mesmo tempo em que pacientes com TB ativa não são diagnosticados, a maior parte daqueles que apresentam sintomas respiratórios consistentes com TB não tem TB, mesmo em cenários de alta prevalência, o que torna um grande desafio desenvolver protocolos de investigação que sejam eficazes e custo-efetivos, principalmente em países de baixa a média renda per capita. Neste estudo, a grande maioria dos pacientes apresentava sintomas há mais de 2 semanas e/ou já havia sido submetida a esquemas antibióticos previamente ao diagnóstico estabelecido, colocando em evidência perdas de oportunidade de detecção e tratamento de casos de TB ativa.

Em crianças com TB pulmonar, os sintomas de maior frequência foram febre e tosse, que são também os principais de outras doenças mais prevalentes na infância, como infecções virais ou pneumonia. Entretanto, no grupo de pacientes cCom, a febre foi significativamente menos frequente, compatível com o descrito em pacientes com HIV<sup>61</sup>, e associado, principalmente, à imunossupressão. Condições inerentes à própria doença de base também podem justificar a maior frequência de hepatomegalia nesse grupo. Já a maior ocorrência de estertores pode estar relacionada à maior chance de outras doenças coexistentes nestes pacientes.<sup>19</sup>

O emagrecimento foi o terceiro sinal mais informado e é importante ressaltar que foi mais frequente do que a desnutrição, principalmente em pacientes sem comorbidade. Isso pode ser explicado pelo fato de que a desnutrição é uma condição de instalação em geral lenta e, portanto, mais frequente naqueles com doenças crônicas associadas. Já o emagrecimento é facilmente notado pelos cuidadores, mesmo que não envolva valores de peso e/ou IMC na faixa de desnutrição.<sup>14</sup> O acompanhamento do peso é de extrema importância ao longo do seguimento clínico do paciente, já que a sua recuperação está associada a cura e uma recuperação  $\leq 5\%$  do peso é fator de risco independente para desfechos desfavoráveis.<sup>62</sup>

O binômio TB infantil e desnutrição exerce importante papel no círculo vicioso onde a TB pode causar ou agravar a desnutrição e a desnutrição aumenta o risco de TB, gerando insegurança na capacidade da saúde pública de gerir o problema globalmente.<sup>45,52</sup> Neste estudo, a presença de comorbidade se associou com maior

prevalência de baixo peso para a idade, em comparação ao grupo sem comorbidade. No contexto de doenças que não envolvem diretamente imunossupressão, o déficit nutricional pode ter funcionado como fator de risco indireto de tal comorbidade para o adoecimento, ao passo que, em doenças que envolvem imunossupressão, pode ter sido um fator de risco adicional, apesar de não ser possível determinar a relação causa-efeito com este tipo de estudo. Esta associação foi ainda mais expressiva no subgrupo dos pacientes com HIV, no qual quase dois terços apresentavam baixo peso, o que ratifica estudos prévios que afirmam que a co-infecção TB-HIV está relacionada a maiores taxas de perda de peso.<sup>63</sup> Entretanto, mais estudos são necessários para elucidar a associação de baixos índices nutricionais em pacientes com doenças crônicas.

A prevalência de infecção pelo HIV na população de estudo foi de 13,4%, semelhante à estimada no Brasil em crianças menores de 15 anos com TB, em um estudo de abrangência nacional, realizado em 2015 a partir de dados do SINAN.<sup>51</sup> Este estudo, porém, possuía alta taxa de falta de informação em relação à infecção pelo HIV (60%)<sup>51</sup>, pois, até 2014, apenas a AIDS era agravo de notificação compulsória no Brasil.<sup>64</sup> Em um estudo conduzido no estado do Espírito Santo em 2011, a prevalência de AIDS no total de crianças notificadas com TB foi de 7%, porém não há dados sobre a taxa de infectados pelo HIV.<sup>65</sup> De acordo com a OMS, em países de moderada a alta prevalência de TB, a prevalência de coinfeção TB-HIV varia de 10 a 60%.<sup>3</sup>

Neste contexto, a avaliação da infecção por *M. tuberculosis* possui alguns obstáculos. No presente estudo, a taxa de PT com resultado não reator foi significativamente maior nos pacientes com comorbidade, sendo ainda mais acentuada essa diferença quando considerada a coinfeção pelo HIV isoladamente. Desse modo, a PT, que é uma ferramenta importantíssima para o diagnóstico da TB, principalmente em crianças, nas quais o diagnóstico bacteriológico é pouco frequente, tem seu papel limitado nos pacientes com comorbidade. Tais fatos evidenciam que a presença de comorbidade dificulta o diagnóstico na criança, sendo necessário maior grau de suspeição e obtenção de métodos diagnósticos alternativos para melhor identificar TB neste grupo.<sup>46</sup>

A vacinação por BCG, por sua vez, não teve influência relevante no resultado da PT, uma vez que pacientes vacinados no primeiro ano de vida e há menos de dois anos apresentaram resultados semelhantes àqueles vacinados há mais tempo. A endureção  $\geq 10\text{mm}$ , em quase a totalidade das crianças menores de 2 anos que

apresentaram PT reatora, sinaliza que a reação de hipersensibilidade ocorreu provavelmente devido à infecção pelo bacilo e não por reação cruzada à vacina, o que corrobora o descrito por outros autores<sup>53,54,66</sup>. Estes dados se revestem de importância, pois oferecem subsídios para ratificar a interpretação da PT modificada pelo MS em 2019.<sup>2</sup>

As diferenças entre as populações pediátrica e adulta em termos da fisiopatologia e das características clínicas da TB tornam o diagnóstico da doença mais desafiador na criança, já que nelas os sinais e sintomas clínicos e radiológicos são muitas vezes inespecíficos; os espécimes respiratórios são difíceis de serem coletados; e os exames bacteriológicos apresentam baixa positividade, por se tratar de casos paucibacilares.<sup>36,52</sup> Assim, este trabalho destaca a importância do conhecimento e aplicação do sistema de escore para o diagnóstico da TB pulmonar na criança, já que não exige confirmação bacteriológica e demanda recursos mínimos do sistema de saúde, permitindo a sua aplicação na atenção primária. Este recurso não só reduz os custos de saúde, como também evita o atraso do diagnóstico e a perda de oportunidade de tratamento de uma doença de tão grande impacto quanto a TB.

No presente estudo, mais de 90% dos pacientes com TB pulmonar obtiveram escore  $\geq 30$ , estando de acordo com a literatura.<sup>2,34,36,39</sup> Importante também frisar que, dos casos que haviam sido excluídos por mudança de diagnóstico, nenhum pontuou 40 pontos ou mais (dados não mostrados), reforçando a alta especificidade deste método, com este ponto de corte. É fundamental ressaltar que o escore de pontos do MS é uma ferramenta válida inclusive para pacientes com comorbidades. Apesar do fato de as alterações radiológicas e os sintomas pulmonares poderem estar relacionados a outras condições associadas ao HIV, e a PT ser menos sensível do que em pacientes imunocompetentes, o sistema de escore pode ser usado para o diagnóstico de TB.<sup>36,39</sup> Há estudos que o validaram especificamente para PVHIV, evidenciando alta sensibilidade em comparação a outros escores.<sup>36</sup> Em um estudo brasileiro, a mediana de pontos atingidos no sistema de escore do MS de pacientes infectados pelo HIV foi menor do que no grupo de pacientes imunocompetentes, porém ainda acima de 30 pontos, considerado um ponto de corte seguro para se estabelecer o diagnóstico de TB.<sup>39</sup>

Um dos critérios no sistema de escore do MS é o aspecto radiológico. A maioria das RxT, na população estudada, apresentava alterações inespecíficas, como condensação, infiltrado pulmonar ou derrame pleural, corroborando o que é descrito

para esta faixa etária. Da mesma forma, menos de 20% possuíam alterações que apontam mais especificamente para o diagnóstico de TB, como cavitação, nódulo ou aspecto miliar; e aproximadamente um quarto evidenciava adenomegalia hilar, que é um dos sinais radiológicos que mais direciona para o diagnóstico de TB em crianças.<sup>1,2,14,19,31</sup>

A maioria das crianças foi submetida à coleta de algum espécime clínico na tentativa de confirmação bacteriológica, devido ao fato de o local de estudo se tratar de um hospital universitário terciário, com mais recursos do que a atenção básica, além de buscar resultados para fins de pesquisa. Dentre os espécimes geralmente usados, o lavado gástrico foi a amostra mais obtida, assim como o descrito na população de mesma faixa etária.<sup>2</sup> Isso pode ser explicado pela incapacidade, em geral, de crianças produzirem escarro.<sup>1,14,19</sup> O exame de escarro, nesta população, teve uma taxa de positividade muito inferior à obtida através do lavado gástrico, o que contraria as taxas estabelecidas para este tipo de exame<sup>19</sup>, mas isto, muito provavelmente, ocorreu devido a uma qualidade não satisfatória da amostra fornecida pelos pacientes.

Os espécimes foram submetidos à baciloscopia com pesquisa de BAAR e cultura, porém poucos foram submetidos ao teste rápido molecular, devido à sua disponibilização no SUS apenas a partir de 2014. Portanto, estudos futuros são necessários para avaliar o desempenho deste teste molecular nas unidades de saúde. Houve apenas um caso de resistência a rifampicina detectado através deste exame, o que vai ao encontro à relativa baixa prevalência de resistência antimicrobiana do bacilo no Brasil, principalmente na população infantil, porém o reduzido número de casos limita as conclusões.<sup>3,67,68</sup> Destaca-se portanto, que, apesar de não ser imprescindível para se estabelecer diagnóstico de TB, a busca da confirmação bacteriológica é importante também para a ampliação do conhecimento a respeito do perfil de sensibilidade aos antibióticos dos bacilos prevalentes na população, principalmente frente à inovação dos métodos diagnósticos que apresentam sensibilidade cada vez maiores, notadamente em pacientes paucibacilares e com infecção pelo HIV, como o Ultra GeneXpert®.<sup>69,70</sup>

Nos casos de TB extrapulmonar, principalmente na TB ganglionar periférica, o exame histopatológico foi de grande importância, não só para documentação bacteriológica, como também como análise complementar de achados indiretos sugestivos de TB naqueles casos nos quais o teste bacteriológico foi negativo, principalmente porque o sistema de score é exclusivo para o diagnóstico de TB

pulmonar e o leque de diagnósticos diferenciais é extenso.<sup>2</sup> Entretanto, é importante ressaltar que o aspecto histopatológico da infecção por micobactérias não tuberculosas (NTB) pode ser indistinguível daquele causado pelo *M. tuberculosis*, exigindo maior atenção a critérios clínicos e epidemiológicos, sobretudo em países de baixa prevalência de TB.<sup>71,72</sup>

O tratamento da TB na infância sofreu algumas modificações ao longo das últimas décadas e, atualmente, se difere daquele do adulto em relação ao esquema de tratamento e à dose, porém são iguais em relação à duração, de acordo com cada forma clínica de TB.<sup>2,41</sup> No período avaliado, tanto antes, quanto depois da adoção da mudança nas recomendações, o esquema básico referente a cada faixa etária foi o esquema elegido em mais de 90% dos casos, independente da forma clínica de TB ou da presença de comorbidade, conforme o preconizado pelo MS.<sup>2</sup>

O esquema antimicrobiano foi muito bem tolerado em ambos os grupos. A ocorrência de efeitos adversos foi baixa e sem gravidade, reforçando a segurança do uso de tais medicações em crianças das mais diversas idades. Também foi baixa a taxa de falha terapêutica com o uso do esquema básico, o qual necessitou ser acrescido de mais uma medicação em apenas 2,2% nesta população. É importante notar que em nenhum dos pacientes cCom houve modificações no tratamento devido a efeitos adversos ou falta de resposta ao tratamento, corroborando estudos de outros autores<sup>61</sup>, porém indo de encontro ao consenso geral de maior risco relatado para este grupo.<sup>3,40,46,52</sup>

O esquema básico também se mostrou eficaz em relação ao tempo total de tratamento, mesmo em pacientes com comorbidade, já que a maioria dos pacientes não necessitou de ampliação de sua duração, fazendo uso das medicações pelo tempo mínimo recomendado pelo MS, desde que houvesse melhora dos critérios clínicos e radiológicos e negatificação dos exames bacteriológicos, quando estes tivessem sido obtidos e positivos antes do início do tratamento.<sup>2</sup> Entretanto, analisando apenas os pacientes com TB óssea e/ou meníngea, mais de um quarto necessitou ampliar o tempo de tratamento de 9 para 12 meses. Esta informação é relevante à medida que reforça a modificação para 12 meses do tempo de tratamento recomendado para essas formas de TB, ocorrida no último Manual do MS, em 2019.<sup>2</sup>

A distribuição dos desfechos foi semelhante em ambos os grupos, com taxa de cura acima de 90%, muito maior do que a média nacional (70%) independente da faixa etária publicada pelo MS em 2018, mesmo no grupo cCom.<sup>10</sup> A taxa de abandono foi semelhante à média nacional<sup>10</sup>, que foi próxima a 10%, sem interferência



significativa da presença de comorbidade. Não foi documentado nenhuma recidiva ou óbito dentre os casos analisados, o que é coerente com o dado de que crianças respondem bem ao tratamento comumente utilizado, com menos de 1% de taxa de mortalidade naquelas adequadamente tratadas, sugerindo que a maioria das mortes é prevenível com ações adequadas.<sup>73</sup>

Por outro lado, dados produzidos pelo MS e OMS, informam menores taxas de cura e maiores taxas de abandono e de óbito em pacientes com HIV<sup>3,10</sup>. Outros estudos também sustentam a ocorrência de desfechos desfavoráveis em pacientes com outras comorbidades, além da infecção pelo HIV<sup>19,46,61,74,75</sup>, fato que não ocorreu na população analisada neste estudo, reforçando que as instituições de saúde devem prover um atendimento diferenciado a esta população, onde o envolvimento da família deve ser estimulado, bem como estabelecer uma relação de confiança nos procedimentos de diagnóstico e tratamento de modo a obter melhor adesão das crianças ao tratamento.

Outro importante fator para desfechos menos favoráveis são as falhas no sistema de saúde, que resultam em oportunidades perdidas de detecção de TB, além de gerar impacto na comunidade, uma vez que indiretamente contribui para a manutenção da cadeia de transmissão de *M. tuberculosis*.<sup>30</sup> O atraso no diagnóstico é o grande responsável por desfechos desfavoráveis inclusive em pacientes com comorbidade, como foi demonstrado em pacientes com HIV no México. Neste trabalho, a média de duração dos sintomas foi de 73 dias e a taxa de mortalidade foi elevada (39%). Os autores ressaltaram que os óbitos ocorreram em pacientes que não receberam tratamento anti-TB, porque o diagnóstico ocorreu apenas *post mortem*, e, em um caso, por falta de adesão ao tratamento. Todos os pacientes que foram adequadamente diagnosticados e tratados evoluíram bem, com posterior cura, o que enfatiza a necessidade do reconhecimento precoce de sintomas sugestivos de TB e da rápida instituição do tratamento.<sup>76</sup> O fato de o IPPMG ser um centro de referência terciário, com mais recursos de infraestrutura e de pessoal, com uma atenção voltada ao ensino e à pesquisa, pode ter contribuído para os melhores resultados encontrados, pelo incentivo ao vínculo do paciente com a instituição e à adesão ao tratamento. Além disso, neste hospital, pacientes com comorbidade são acompanhados em outras especialidades, com consultas médicas frequentes, que podem favorecer uma suspeita diagnóstica mais precoce, além de proporcionar acesso mais facilitado à avaliação e tratamento, o que pode ter levado a desfechos semelhantes àquele de pacientes previamente hígidos, se opondo ao esperado para

um grupo no qual há o impacto do uso de um maior número de medicações do que cotidianamente já utilizam; maiores chances de interações medicamentosas e de evolução clínica de maior gravidade<sup>2,40,52</sup>, além de maior ocorrência de multimorbidade, o que pode mascarar a resposta ao tratamento.<sup>30</sup>

As limitações deste estudo incluem o fato de ter sido realizado em uma única instituição de nível terciário, que recebe pacientes de grande complexidade e em menor número, quando comparada a unidades básicas de saúde. Desse modo, a população de estudo não é representativa da população geral ou daquela de crianças atendidas em outras instituições terciárias. Além disso, este tipo de estudo não possibilita determinar associação causal entre os fatores. A ausência de dados não registrados em prontuário dificultou a análise de algumas das variáveis.

## **8 PERSPECTIVAS**

Este trabalho espera contribuir para um maior conhecimento epidemiológico e clínico acerca da TB em crianças, especialmente na cidade do Rio de Janeiro, além de ressaltar a necessidade de melhor capacitação dos profissionais de todas as esferas da hierarquia do sistema de saúde para suspeitar e diagnosticar TB em crianças, sobretudo naquelas com comorbidade. Este estudo é importante como base para novos trabalhos prospectivos, em diferentes unidades de saúde terciária, secundária e primária, no sentido de expandir o conhecimento sobre TB em crianças; e daí fornecer subsídios para reforçar medidas de gestão e saúde pública que já foram ou que ainda devem ser implementadas, a fim de ampliar o acesso à saúde, aumentar a capacidade de detecção de casos e reduzir a morbimortalidade da doença.

## 9 CONCLUSÕES

A TB na criança é uma questão de grande impacto na saúde mundial, que necessita de atenção específica e investimento adequado urgentes, para que se atinja as metas estabelecidas pelas instituições globais para 2030.

Um dos grandes desafios é a lacuna de casos não detectados, proporcionalmente maior quanto menor a idade e particularmente preocupante em pacientes com alguma comorbidade, devido à possibilidade de progressão mais rápida e de maior gravidade neste grupo, como o evidenciado pela alta proporção de pacientes com HIV no número de óbitos reportados em 2018.

Nesse contexto, é necessário que haja uma abordagem diagnóstica sistemática e de alta sensibilidade, principalmente em países com altas taxas de incidência da doença. A anamnese é de extrema importância, uma vez que a história epidemiológica de contato com um adulto bacilífero é um dos pilares para o diagnóstico da TB na criança. Assim, este trabalho contribui corroborando dados que merecem atenção no controle da TB na criança e oferece subsídios para melhoria do manejo no diagnóstico e tratamento neste grupo vulnerável, principalmente naqueles portadores de comorbidades, tais como:

- 1) a exposição a um caso índice há menos de 2 anos é fator de risco para o adoecimento, independentemente de ser hígida ou ter alguma comorbidade.
- 2) Pacientes com comorbidade estão sob maior risco de subdetecção, devido a dificuldades para a determinação do diagnóstico de TB.
- 3) A maior associação com PT não reatora no grupo cCom reforça a necessidade de um grau de suspeição ainda maior nesses pacientes.
- 4) Apesar deste obstáculo, o sistema de escore do MS para o diagnóstico de TB pulmonar é válido nesta população e deve ser utilizado.
- 5) A presença de comorbidade se associou à maior prevalência de desnutrição, a qual pode ser fator de risco para ou consequência da TB, sugerindo sua inclusão nos algoritmos de investigação, que são globalmente pouco consistentes.
- 6) O esquema básico para tratamento da TB em crianças, tanto menores, quanto maiores de 10 anos, realizado pelo tempo recomendado de acordo com sua forma clínica, mostrou-se eficaz, inclusive em pacientes com comorbidade.

- 7) A presença de comorbidade não se relacionou com maiores taxas de efeitos adversos e de abandono ou de necessidade de mudança do esquema antimicrobiano.
- 8) O desfecho foi semelhante em ambos os grupos, com altas taxas de cura. A presença de comorbidade não afetou negativamente o prognóstico dos pacientes avaliados, possivelmente devido a um diagnóstico precoce, a uma rápida instituição do tratamento e a uma boa adesão.

Portanto, políticas públicas de fortalecimento da atenção básica de saúde, com alvo na ampliação da capacidade de detecção de casos e na promoção da adesão, são fundamentais para o controle da TB na criança, principalmente naquelas com doença de base, já que o acompanhamento e tratamento adequados conferem desfecho favorável da TB em crianças com ou sem comorbidade.

## 10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sant'Anna CC, Bethlem N. Tuberculose na Infância. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 1985. 103 p.
2. Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. 2º ed. Brasília: MS; 2019. 364 p.
3. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2019. Geneva; 2019.
4. Stop TB Partnership. The Paradigm Shift 2018-2022. Geneva; 2019.
5. Sahu S, Ditiu L, Zumla A. After the UNGA High-Level Meeting on Tuberculosis—what next and how? *The Lancet Global Health*. 2019;7(5):e558–60.
6. World Health Organization. The End TB Strategy - Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Geneva; 2015.
7. Gilpin C, Korobitsyn A, Migliori GB, Raviglione MC, Weyer K. The World Health Organization standards for tuberculosis care and management. *Eur Respir J*. 2018;51(3):1800098.
8. World Health Organization. Compendium of WHO guidelines and associated standards: ensuring optimum delivery of the cascade of care for patients with tuberculosis. Geneva; 2018.
9. World Health Organization. Report Brazil - Country Profile. 2019.
10. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. 2018.
11. World Health Organization. Moscow Declaration to End TB. 2017.
12. World Health Organization. Roadmap towards ending TB in children and adolescents. Geneva; 2018.
13. World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care: 2017 update. Geneva; 2017.
14. Sant'Anna CC. Tuberculose na criança. *J Pediatr*. 1998;74(1):69–75.
15. Gava C, Malacarne J, Rios DPG, Sant'Anna CC, Camacho LAB, Basta PC. Tuberculosis in indigenous children in the Brazilian Amazon. *Rev Saúde Pública*. 2013;47(1):77–85.
16. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Child Tuberculosis Fact Sheet. 2018.
17. Gupta RS, Lo B, Son J. Phylogenomics and Comparative Genomic Studies Robustly Support Division of the Genus *Mycobacterium* into an Emended Genus *Mycobacterium* and Four Novel Genera. *Front Microbiol*. 2018;9:67.

18. Tortoli E, Fedrizzi T, Meehan CJ, Trovato A, Grottola A, Giacobazzi E, et al. The new phylogeny of the genus *Mycobacterium*: The old and the news. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis*. 2017;56:19–25.
19. Lamb GS, Starke JR. Tuberculosis in Infants and Children. *Microbiol spectr*. 2017;5(2).
20. Gie R, International Union against Tuberculosis and Lung Disease. Diagnostic atlas of intrathoracic tuberculosis in children: a guide for low income countries: 2003. Paris: International Union against Tuberculosis and Lung Disease; 2003.
21. Carvalho ACC, Cardoso CAA, Martire TM, Migliori GB, Sant'Anna CC. Epidemiological aspects, clinical manifestations, and prevention of pediatric tuberculosis from the perspective of the End TB Strategy. *J Bras Pneumol*. 2018;44(2):134–44.
22. del Castillo-Barrientos H, Centeno-Luque G, Untiveros-Tello A, Lecca L, Nelson AK, Lastimoso C, et al. Clinical presentation of children with pulmonary tuberculosis: 25 years of experience in Lima, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(9):1066–73.
23. Pan American Health Organization. Tuberculosis in the Americas, 2018. PAHO; 2018.
24. Sterling TR, Martire T, de Almeida AS, Ding L, Greenberg DE, Moreira LA, et al. Immune Function in Young Children With Previous Pulmonary or Miliary/Meningeal Tuberculosis and Impact of BCG Vaccination. *Pediatrics*. 2007;120(4):e912–21.
25. TB CARE I, World Health Organization. International Standards for Tuberculosis Care. 3<sup>o</sup> ed. The Hage; 2014.
26. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Starke JR, Hesselring AC, Donald PR, et al. A proposed radiological classification of childhood intra-thoracic tuberculosis. *Pediatr Radiol*. novembro de 2004;34(11):886–94.
27. Sant'Anna CC, Schmidt CM, March MFP, Pereira SM, Barreto ML. Tuberculose em adolescentes em duas capitais brasileiras. *Cad Saúde Pública*. 2013;29(1):111-116.
28. Starke JR, COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Interferon- $\gamma$  Release Assays for Diagnosis of Tuberculosis Infection and Disease in Children. *Pediatrics*. 2014;134(6):e1763–73.
29. Kay AW, Islam SM, Wendorf K, Westenhause J, Barry PM. Interferon- $\gamma$  Release Assay Performance for Tuberculosis in Childhood. *Pediatrics*. 2018;141(6):e20173918.
30. World Health Organization. Chest radiography in tuberculosis detection - summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches. Geneva; 2016. 39 p.

31. Sant'Anna CC, Schmidt CM, March MFP, Pereira SM, Barreto ML. Radiologic findings of pulmonary tuberculosis in adolescents. *Braz J Infect Dis.* 2011;15(1):40–4.
32. Sieiro TL de A, Aurílio RB, Soares ECC, Chiang SS, Sant'Anna CC. The role of the Xpert MTB/RIF assay among adolescents suspected of pulmonary tuberculosis in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2018;51(2):234–6.
33. WHO Global TB Programme. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. 2013
34. Sant'Anna CC, Orfalais CTS. Evaluation of a proposed diagnostic scoring system for pulmonary tuberculosis in Brazilian children. 2006;10(4):463–465.
35. Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde. Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica. 1º ed. Vol. 13. Brasília, DF; 2002.
36. David SG, Lovero KL, March MFP, Abreu TG, Ruffino Netto A, Kritski AL, et al. A comparison of tuberculosis diagnostic systems in a retrospective cohort of HIV-infected children in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Infect Dis.* 2017;59:150–5.
37. Santos SC dos, Marques AMC, Oliveira RL de, Cunha RV da. Diagnóstico da tuberculose em indígenas menores de quinze anos por meio de um sistema de pontuação em Mato Grosso do Sul. *J Bras Pneumol.* 2013;39(1):84–91.
38. Arakaki-Sanchez D, Brito RC, Brazil, organizadores. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. 1a edição. Brasília, DF: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica; 2011. 284 p.
39. Pedrozo C, Sant'Anna C, March MFP, Lucena S. Clinical scoring system for paediatric tuberculosis in HIV-infected and non-infected children in Rio de Janeiro. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 2009;13(3):413–5.
40. Arbex MA, Varella M de CL, Siqueira HR de, Mello FAF de. Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais - parte 1: fármacos de primeira linha. *J Bras Pneumol.* 2010;36(5):626–40.
41. Ministério da Saúde. Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes. 2009.
42. Conde MB, Melo FAF de, Marques AMC, Cardoso NC, Pinheiro VGF, Dalcin P de TR, et al. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol.* 2009;35(10):1018–48.
43. Ministério da Saúde, CONITEC. Doses fixas pediátricas RHZ e RH comprimidos dispersíveis para tratamento da tuberculose em crianças menores de 10 anos. 2019.



44. Oliwa JN, Karumbi JM, Marais BJ, Madhi SA, Graham SM. Tuberculosis as a cause or comorbidity of childhood pneumonia in tuberculosis-endemic areas: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2015;3(3):235–43.
45. Patel LN, Detjen AK. Integration of childhood TB into guidelines for the management of acute malnutrition in high burden countries. *Public Health Action*. 2017;7(2):110–5.
46. Cruz AT, Merchant O, Zafar A, Starke JR. Tuberculosis Exposure, Infection and Disease Among Children with Medical Comorbidities: *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(8):885–8.
47. Dodd PJ, Prendergast AJ, Beecroft C, Kampmann B, Seddon JA. The impact of HIV and antiretroviral therapy on TB risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2017;72(6):559–75.
48. Alves R, Ledo AJ, da Cunha A, Sant'Anna CC. Tuberculosis and HIV co-infection in children under 15 years of age in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2003;7(2):198–9.
49. Endalamaw A, Engeda EH, Tezera N. Incidence of tuberculosis in children on antiretroviral therapy: a retrospective cohort study. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):745.
50. Walters E, Cotton MF, Rabie H, Schaaf HS, Walters LO, Marais BJ. Clinical presentation and outcome of Tuberculosis in Human Immunodeficiency Virus infected children on anti-retroviral therapy. *BMC Pediatr*. 2008;8(1):1.
51. dos Santos Dias E, do Prado TN, da Silva Guimarães AL, Ramos MC, Sales CMM, de Fátima Almeida Lima E, et al. Childhood tuberculosis and human immunodeficiency virus status in Brazil: a hierarchical analysis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2015;19(11):1305–11.
52. Matos TP, Kritski AL, Netto AR. Epidemiological aspects of tuberculosis in children and adolescents in Rio de Janeiro. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(4):335–40.
53. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(11):1192–1204.
54. Seddon JA, Paton J, Nademi Z, Keane D, Williams B, Williams A, et al. The impact of BCG vaccination on tuberculin skin test responses in children is age dependent: evidence to be considered when screening children for tuberculosis infection. *Thorax*. outubro de 2016;71(10):932–9.
55. Halfon N. Evolving Notions of Childhood Chronic Illness. *JAMA*. 2010;303(7):665.
56. World Health Organization. Recommendations for Investigating Contacts of Persons With Infectious Tuberculosis in Low- and Middle-income Countries. Geneva; 2012.
57. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva; 2018.

58. Ministério da Saúde. Protocolo de vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis*. 1º ed. Brasília: MS; 2018.
59. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Ofício Circular nº. 27/2014. Brasília; 2014.
60. Oliveira GP de, Pinheiro RS, Coeli CM, Barreira D, Codenotti SB. Uso do sistema de informação sobre mortalidade para identificar subnotificação de casos de tuberculose no Brasil. *Rev Bras Epidemiol*. 2012;15(3):468–77.
61. Turkova A, Chappell E, Chalermpanmetagul S, Solokha S, Rozenberg V, Kiselyova G, et al. Tuberculosis in HIV-infected children in Europe, Thailand and Brazil: paediatric TB-HIV EuroCoord study. 2016;11.
62. Krapp F, Véliz JC, Cornejo E, Gotuzzo E, Seas C. Bodyweight gain to predict treatment outcome in patients with pulmonary tuberculosis in Peru. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. outubro de 2008;12(10):1153–9.
63. Macallan DC. Malnutrition in tuberculosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. junho de 1999;34(2):153–7.
64. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 1.271, DE 6 DE JUNHO DE 2014 [Internet]. 2014. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt1271\\_06\\_06\\_2014.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt1271_06_06_2014.html)
65. Miranda AE, Dietze R, Maciel EL, Prado TN, Caus AL, Silva MM, et al. Tuberculosis and AIDS Co-Morbidity in Children: Linkage of Databases from Espírito Santo State, Brazil. *J Trop Pediatr*. 2011;57(4):296–8.
66. Ferreira TF, Caldas A de JM. Tratar tuberculose latente com 5 ou 10 milímetros de prova tuberculínica? *Rev Pesq Saúde*. 2015;16(1):20–3.
67. Dodd PJ, Sismanidis C, Seddon JA. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. outubro de 2016;16(10):1193–201.
68. Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, Parr JB, Keshavjee S, Pérez-Vélez CM, et al. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. *The Lancet*. 2014;383(9928):1572–9.
69. Chakravorty S, Simmons AM, Rowneki M, Parmar H, Cao Y, Ryan J, et al. The New Xpert MTB/RIF Ultra: Improving Detection of *Mycobacterium tuberculosis* and Resistance to Rifampin in an Assay Suitable for Point-of-Care Testing. *mBio*. 2017;8(4):00812-17.
70. Dorman SE, Schumacher SG, Alland D, Nabeta P, Armstrong DT, King B, et al. Xpert MTB/RIF Ultra for detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(1):76–84.
71. Pinder SE, Colville A. Mycobacterial cervical lymphadenitis in children: can histological assessment help differentiate infections caused by non-tuberculous

- mycobacteria from *Mycobacterium tuberculosis*? *Histopathology*. 1993;22(1):59–64.
72. Núñez Cuadros E, Baquero Artigao F. Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y tratamiento de las adenitis por micobacterias no tuberculosas. *An Pediatr*. 2012;77(3):208.e1-208.e12.
  73. The Union. Silent epidemic: a call to action against child tuberculosis [Internet]. 2018. Disponible em: [theunion.org](http://theunion.org)
  74. Xu H, Tian W, Li S-J, Zhang L-Y, Liu W, Zhao Y, et al. Clinical and Molecular Features of 38 Children with Chronic Granulomatous Disease in Mainland China. *J Clin Immunol*. 2014;34(6):633–41.
  75. Hadley GP, Naude F. Malignant solid tumour, HIV infection and tuberculosis in children: an unholy triad. *Pediatr Surg Int*. 2009;25(8):697–701.
  76. Viani RM, Lopez G, Chacón-Cruz E, Hubbard P, Spector SA. Poor outcome is associated with delayed tuberculosis diagnosis in HIV-infected children in Baja California, Mexico. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;12(4):411–416.

# 11 ANEXOS

## 11.1 Ficha para coleta de dados em prontuário

Número de Identificação:


Versão de 17/07/2019		<b>FICHA CLÍNICA - Tuberculose na Infância</b>				página 1/2	
Data de Nascimento	Ano do diagnóstico	Idade ao diag.	Sexo	Bairro	Cidade	UF	
<b>DADOS EPIDEMIOLÓGICOS - CONTATOS</b>							
Contato com TB Pulmonar? (pode-se marcar mais de uma opção)				Nos últimos 2 anos		Contato TB-MR?	
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Mãe <input type="checkbox"/> Pai <input type="checkbox"/> Irmãos <input type="checkbox"/> Avós <input type="checkbox"/> Tios <input type="checkbox"/> Outros <input type="checkbox"/> Sem Info				<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
<b>SITUAÇÃO VACINAL (BCG)</b>							
CARTÃO DE VACINA <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem info				CICATRIZ VACINAL DE BCG? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem info			
<b>PROVA TUBERCULÍNICA</b>							
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado		1º - Resultado: ___mm <input type="checkbox"/> Flictenular		2º - Resultado ___mm <input type="checkbox"/> Flictenular			
<b>ESTADO NUTRICIONAL AO DIAGNÓSTICO (IMC x idade)</b>							
<input type="checkbox"/> < Z-3 <input type="checkbox"/> ≥ Z-3 e < Z-2 <input type="checkbox"/> ≥ Z-2 <input type="checkbox"/> Sem info		Peso (Kg)		Altura (cm)		IMC	
<b>ANTI-HIV</b>							
<input type="checkbox"/> Não reagente		<input type="checkbox"/> Não realizado		<input type="checkbox"/> Sem informação			
<input type="checkbox"/> Reagente: Carga Viral: _____ CD4+: _____ TARV: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não				<input type="checkbox"/> Diag. Prévio <input type="checkbox"/> Diag. devido à TB			
<b>OUTRAS COMORBIDADES</b>							
<input type="checkbox"/> Sem comorbidade		<input type="checkbox"/> Outras: _____					
<input type="checkbox"/> Encefalopatias <input type="checkbox"/> Neoplasias <input type="checkbox"/> Doenças Reumatológicas		<input type="checkbox"/> Imunodeficiências 1 <sup>as</sup>					
<b>SINTOMAS</b>							
<input type="checkbox"/> Há mais de 3 semanas?				<input type="checkbox"/> Uso de ATB prévio sem melhora?			
FEBRE		SUDORESE		DOR TORÁCICA		OUTROS	
TOSSE		EXPECTORAÇÃO		DOR ABDOMINAL			
EMAGRECIMENTO		ADINAMIA		DOR ÓSSEA			
<b>EXAME CLÍNICO</b>							
Hepatomegalia		Conjuntivite Flictenular		Taquidispneia			
Esplenomegalia		Ataxia		Estertores crepitantes			
Ascite		Convulsão		Sibilos			
Gânglios palpáveis		Sinais meníngeos		Murmúrio vesicular reduzido/abolido			
Eritema nodoso		Cefaleia		Sopro tubário			
<b>RX DE TÓRAX (marque todos os que se aplicam)</b>							
<input type="checkbox"/> Adenomegalia hilar		<input type="checkbox"/> Condensação ou Infiltrado		<input type="checkbox"/> Padrão Miliar		<input type="checkbox"/> Normal	
<input type="checkbox"/> Nódulo		<input type="checkbox"/> Derrame Pleural		<input type="checkbox"/> Cavitação		<input type="checkbox"/> Outros: _____	
						<input type="checkbox"/> Sem informação	
Outros exames de imagem realizados e alterados? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Qual? _____							
_____							

## 11.1 Ficha para coleta de dados - verso

Versão de 17/07/2019		FICHA CLÍNICA - Tuberculose na Infância			página 2/2	
<b>Exames Bacteriológicos / Moleculares</b>						
<b>ESCARRO</b>						
Realização		Resultado			Resistência a Rifampicina	
<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Negativo	Positivo: <input type="checkbox"/> BAAR <input type="checkbox"/> Cultura <input type="checkbox"/> TRM-TB		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem info	
<b>ESCARRO INDUZIDO</b>						
Realização		Resultado			Resistência a Rifampicina	
<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Negativo	Positivo: <input type="checkbox"/> BAAR <input type="checkbox"/> Cultura <input type="checkbox"/> TRM-TB		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem info	
<b>LAVADO GÁSTRICO</b>						
Realização		Resultado			Resistência a Rifampicina	
<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Negativo	Positivo: <input type="checkbox"/> BAAR <input type="checkbox"/> Cultura <input type="checkbox"/> TRM-TB		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem info	
<b>LAVADO BRÔNQUIOALVEOLAR (BAL)</b>						
Realização		Resultado			Resistência a Rifampicina	
<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Negativo	Positivo: <input type="checkbox"/> BAAR <input type="checkbox"/> Cultura <input type="checkbox"/> TRM-TB		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem info	
<b>EXAME HISTOPATOLÓGICO</b>						
Realização		Resultado			Resistência a Rifampicina	
<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Negativo	Positivo: <input type="checkbox"/> BAAR <input type="checkbox"/> Cultura <input type="checkbox"/> TRM-TB		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem info	
Espécime: <input type="checkbox"/> Gânglio <input type="checkbox"/> Pleura <input type="checkbox"/> Pele <input type="checkbox"/> Osso <input type="checkbox"/> Intestino <input type="checkbox"/> Outros						
<b>OUTRO: _____</b>						
Realização		Resultado			Resistência a Rifampicina	
<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Negativo	Positivo: <input type="checkbox"/> BAAR <input type="checkbox"/> Cultura <input type="checkbox"/> TRM-TB		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem info	
<b>DIAGNÓSTICO – Locorregional</b>						
<input type="checkbox"/> TB pulmonar <input type="checkbox"/> TB pleural <input type="checkbox"/> TB miliar <input type="checkbox"/> TB ganglionar <input type="checkbox"/> TB óssea <input type="checkbox"/> TB meníngea <input type="checkbox"/> TB outros sistemas						
<b>SCORE DE PONTOS (MS, 2010) – Se TB pulmonar</b>						
<b>Quadro Clínico-Radiológico</b>		<b>Contato</b>		<b>PT</b>		<b>Estado Nutricional</b>
Sintomas > 2 sem <input type="checkbox"/> + 15 pontos		Rx alterado > 2 sem <input type="checkbox"/> + 15 pontos		Contato próximo com adulto com TB nos últimos 2 anos <input type="checkbox"/> + 10 pontos		Desnutrido grave Peso < p10 <input type="checkbox"/> + 5 pontos
Assintomático ou sintomas < 2 sem <input type="checkbox"/> 0 pontos		Rx alterado < 2 sem <input type="checkbox"/> + 5 pontos				
Melhora com ATB comum ou sem terapêutica <input type="checkbox"/> - 10 pontos		Rx normal <input type="checkbox"/> - 5 pontos		Contato ocasional ou ausente <input type="checkbox"/> 0 pontos		Peso ≥ p10 ou desnutrido não grave <input type="checkbox"/> 0 pontos
<b>TOTAL</b>		<input type="checkbox"/> ≥ 40 pontos <input type="checkbox"/> 30-35 pontos <input type="checkbox"/> ≤ 25 pontos				
<b>TRATAMENTO ANTI-TB</b>						
Esquema		<input type="checkbox"/> RIP (2 RHZ + 4 RH) <input type="checkbox"/> RIPE (2 RHZE + 4 RH) <input type="checkbox"/> Outro: _____				
Duração		<input type="checkbox"/> 6 meses <input type="checkbox"/> 9 meses <input type="checkbox"/> 12 meses <input type="checkbox"/> Outro: _____				
Modificação do esquema?		<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim, por: <input type="checkbox"/> resistência a _____ <input type="checkbox"/> efeitos adversos: _____ <input type="checkbox"/> Mudança de diagnóstico: _____ <input type="checkbox"/> outro: _____				
Novo esquema		_____				
Desfecho		<input type="checkbox"/> Cura <input type="checkbox"/> Abandono <input type="checkbox"/> Recidiva <input type="checkbox"/> Óbito				
DATA DA COLETA		RESPONSÁVEL PELA COLETA DOS DADOS			_____	

## 11.2 Aprovação dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs)

UFRJ - INSTITUTO DE  
PUERICULTURA E PEDIATRIA  
MARTAGÃO GESTEIRA DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RIO DE JANEIRO



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** Avaliação do tratamento da tuberculose em crianças e adolescentes com e sem comorbidades, em hospital de referência no Rio de Janeiro, 2004-2018

**Pesquisador:** BARBARA ALMEIDA FERREIRA

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 08167519.0.0000.5204

**Instituição Proponente:** Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira - RJ

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.522.293

**Apresentação do Projeto:**  
Trata-se de uma Emenda a pesquisa intitulada "Avaliação do tratamento da tuberculose em crianças e adolescentes com e sem comorbidades, em hospital de referência no Rio de Janeiro, 2004-2018, solicitando autorização para ampliação do período a ser estudado, de 2004 à 2018 e não mais de 2008 à 2018.

**Objetivo da Pesquisa:**  
Já avaliados anteriormente.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**  
Já avaliados anteriormente.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**  
Já avaliados anteriormente.


**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**  
Já avaliados anteriormente.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**  
A emenda para ampliação do período de abrangência do estudo para o intervalo de 2004 a 2018 não traz qualquer implicação ao IPPMG, portanto está aprovado. O Comitê de Ética em Pesquisa do

**Endereço:** Rua Bruno Lobo 50 - Ilha do Fundão  
**Bairro:** Cidade Universitária  
**UF:** RJ  
**Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2590-3842    **Fax:** (21)2562-6150    **E-mail:** pesquisa@ippmg.uff.br

Página 01 de 03

UFRJ - INSTITUTO DE  
PUERICULTURA E PEDIATRIA  
MARTAGÃO GESTEIRA DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RIO DE JANEIRO



**Continuação do Parecer:** 3.522.293

**Aprovado**


**Necessita Apreciação da CONEP:**  
Não


RIO DE JANEIRO, 21 de Agosto de 2019

**Assinado por:**  
**MARIANA TSCHOEPKE AIRES**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Rua Bruno Lobo 50 - Ilha do Fundão  
**Bairro:** Cidade Universitária  
**UF:** RJ  
**Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2590-3842    **Fax:** (21)2562-6150    **E-mail:** pesquisa@ippmg.uff.br

Página 02 de 03

 FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ -  
FIOCRUZ/IOC



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**Elaborado pela Instituição Coparticipante**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Avaliação do tratamento da tuberculose em crianças e adolescentes com e sem comorbidades, em hospital de referência no Rio de Janeiro, 2004-2018

**Pesquisador:** BARBARA ALMEIDA FERREIRA

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 08167519.0.3001.5248

**Instituição Proponente:** FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.627.478


**Apresentação do Projeto:**  
Projeto avaliado e aprovado pelo CEP do UFRJ - INSTITUTO DE PUERICULTURA E PEDIATRIA MARTAGÃO GESTEIRA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO, sob número 3.522.293, datado de 21 de agosto de 2019.


Trata-se de uma Emenda a pesquisa intitulada "Avaliação do tratamento da tuberculose em crianças e adolescentes com e sem comorbidades, em hospital de referência no Rio de Janeiro, 2004-2018, solicitando autorização para ampliação do período a ser estudado, de 2004 à 2018 e não mais de 2008 à 2018.

Devido ao impacto global da TB em crianças e adolescentes – estima-se que 10% de todos os casos de TB ocorra em crianças abaixo de 15 anos e que aproximadamente 650 vão a óbito todos os dias, em sua maioria antes de completar 5 anos de idade – é fundamental que sejam um dos grupos estratégicos de combate à TB e se faz necessário uma abordagem abrangente para que as metas de erradicação propostas sejam atingidas e a cobertura de saúde universal seja uma realidade. Um dos focos de grande preocupação é a proporção de casos subdiagnosticados ou não notificados na população infantil, a qual é muito mais expressiva do que na população geral, chegando a quase 70% do total, principalmente na faixa etária de 0 a 5 anos. E é justamente nesse grupo onde há maior número proporcional de óbitos e onde o acesso ao tratamento é menos

**Endereço:** Av. Brasil 4036, sala 705 (Campus Expansão)  
**Bairro:** Mangunhos  
**UF:** RJ  
**Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3862-9011    **Fax:** (21)2561-4815    **E-mail:** ospfocruz@ioc.fiocruz.br

Página 01 de 05

 FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ -  
FIOCRUZ/IOC



**Continuação do Parecer:** 3.627.478

em sua 256ª reunião, realizada em 08.10.2019, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa supracitado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_14116397.pdf	23/06/2019 14:23:49	BARBARA ALMEIDA FERREIRA	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Carta_Resposta_Pendencias_CEP_FiocruzIOC_Setembro.pdf	23/09/2019 14:22:59	BARBARA ALMEIDA FERREIRA	Aceito
Outros	REVISADO_Ficha_Clinica_Coleta_Dados.pdf	17/07/2019 14:34:37	BARBARA ALMEIDA FERREIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_Barbara_Plataforma_Brasil_2004_2018.pdf	17/07/2019 14:33:31	BARBARA ALMEIDA FERREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.pdf	19/02/2019 09:52:56	BARBARA ALMEIDA FERREIRA	Aceito
Outros	Carta_Anuencia_assinada.pdf	02/02/2019 19:15:11	BARBARA ALMEIDA FERREIRA	Aceito

**Situação do Parecer:**  
Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**  
Não

RIO DE JANEIRO, 08 de Outubro de 2019

**Assinado por:**  
**José Henrique da Silva Pilotto**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Av. Brasil 4036, sala 705 (Campus Expansão)  
**Bairro:** Mangunhos  
**UF:** RJ  
**Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3862-9011    **Fax:** (21)2561-4815    **E-mail:** ospfocruz@ioc.fiocruz.br

Página 02 de 05

