

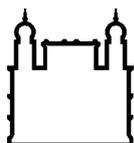
MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

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

TUBERCULOSE NA INFÂNCIA: FORMAS CLÍNICAS E
OPORTUNIDADES PERDIDAS PARA O DIAGNÓSTICO EM UM
CENTRO DE REFERÊNCIA NO RIO DE JANEIRO

PAULA MOTA VIEITAS

Rio de Janeiro
Março de 2020



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

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

PAULA MOTA VIEITAS

Tuberculose na infância: formas clínicas e oportunidades perdidas para o diagnóstico em um centro de referência no Rio de Janeiro

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

Orientador: Prof. Dr. Filipe Anibal Carvalho Costa

Co-orientador: Prof. Dr. Marcos Vinicius da Silva Pone

RIO DE JANEIRO

Março de 2020

Mota Vieitas, Paula.

TUBERCULOSE NA INFÂNCIA: FORMAS CLÍNICAS E OPORTUNIDADES PERDIDAS PARA O DIAGNÓSTICO EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA NO RIO DE JANEIRO / Paula Mota Vieitas. - Rio de Janeiro, 2020.

75 f.; il.

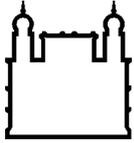
Dissertação (Mestrado) - Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2020.

Orientador: Filipe Anibal Carvalho Costa.

Co-orientador: Marcos Vinicius da Silva Pone.

Bibliografia: f. 52-54

1. Tuberculose. 2. Infância. 3. Prevenção. 4. Diagnóstico precoce. I. Título.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

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

AUTOR: PAULA MOTA VIEITAS

**TUBERCULOSE NA INFÂNCIA: FORMAS CLÍNICAS E
OPORTUNIDADES PERDIDAS PARA O DIAGNÓSTICO EM UM
CENTRO DE REFERÊNCIA NO RIO DE JANEIRO**

ORIENTADOR: Prof. Dr. Filipe Anibal Carvalho Costa

CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Marcos Vinicius da Silva Pone

Aprovada em: 31 de Março de 2020

EXAMINADORES:

Prof. Dr.^a Sheila Moura Pone (Presidente)

Prof. Dr.^a Ana Cláudia Mamede Wiering de Barros

Prof. Dr.^a Maria Helena Feres Saad

Rio de Janeiro, 31 de Março de 2020

Dedico este trabalho à minha filha, meu bem mais precioso, que me dá forças para continuar e lutar por uma qualidade de vida melhor. Desculpe pela minha ausência em alguns momentos. *Sei, filha, que você me entende.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela minha existência e por descobrir a cada dia Sua presença em minhas conquistas.

À minha mãe, exemplo de vida. Superou preconceitos dentro do seu próprio lar e sozinha, sem auxílio dos pais, completou sua graduação de forma sublime.

À minha avó, meu alicerce.

À minha filha, pela paciência e entendimento da minha ausência apesar da pouca idade. Sempre ao meu lado em todos os momentos.

Ao meu marido, pelo companheirismo e apoio em todas as minhas escolhas.

À minha irmã, pelo apoio incondicional e por estar sempre presente em minha vida, independente da distância física.

Ao meu orientador, pela paciência, serenidade e profissionalismo.

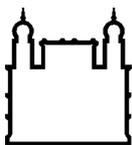
Aos meus mestres, Marcos e Sheila, pelo exemplo de vida, profissionais e seres humanos.

Aos meus staffs da Pediatria e Infectologia, Márcio, Ana Cláudia e Mitsue pelos ensinamentos.

Aos meus amigos e colegas de mestrado, pelo apoio sempre.

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

"I am still learning."
Michelangelo



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

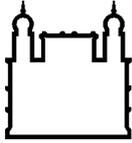
TUBERCULOSE NA INFÂNCIA: FORMAS CLÍNICAS E OPORTUNIDADES PERDIDAS PARA O DIAGNÓSTICO EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA NO RIO DE JANEIRO

RESUMO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA TROPICAL

Paula Mota Vieitas

Introdução e Justificativas: A tuberculose (TB) é uma causa importante de doença e morte em países endêmicos. Estima-se que pelo menos 550.000 crianças adoecem com tuberculose a cada ano e até 80.000 delas, não infectadas pelo HIV, morrem da doença todos os anos. A omissão da identificação de crianças infectadas, seja na fase latente ou doença clínica, pode ocorrer em todos os níveis de atenção à saúde, constituindo-se em oportunidade perdida para o diagnóstico e instituição da quimioprofilaxia ou tratamento adequados. Como consequência, eleva-se o risco de progressão precoce para a doença, desenvolvimento de formas graves e disseminadas, bem como reativação na idade adulta, com impacto direto sobre a morbimortalidade, constituindo-se em grave problema de saúde pública. **Objetivo geral:** Descrever as formas clínicas e identificar as oportunidades perdidas para o diagnóstico precoce da tuberculose em crianças e adolescentes assistidos em centro de referência terciário. **Métodos:** Estudo descritivo, tipo série de casos, realizado em hospital terciário do Rio de Janeiro, vinculado à FIOCRUZ, com dados de crianças e adolescentes atendidos nos setores ambulatoriais ou de internação durante o período de 2009 a 2018 com diagnóstico de tuberculose. **Resultados e conclusões:** Foram analisados 108 casos de TB doença, com predomínio pelo sexo masculino, representando 54,6% dos casos. As formas de apresentação da TB tiveram proporções diferentes das relatadas na literatura, com incremento das formas extrapulmonares, representando aproximadamente metade dos casos (41,7% versus 44,4% nas formas pulmonares). O percentual de confirmação laboratorial também foi maior do que o encontrado na literatura geral, 48,1%, reforçando a capacidade de manejo da TB pediátrica altamente centralizada nos níveis secundário e terciário do sistema de saúde. A maior parte dos casos, 83,3% apresentou pelo menos uma oportunidade perdida para o diagnóstico precoce da doença, sendo a mais frequente a falha no diagnóstico prévio de crianças com sintomas compatíveis, com destaque para as Unidades de Pronto Atendimento (UPAS) e hospitais secundários como os principais locais de atendimento anterior. A maior parte das crianças expostas à bacilíferos, 78,2%, não foi investigada quanto a presença de ILBT. Os casos índices eram em sua maioria intradomiciliares (72,7%), parentes de primeiro grau (76,4%), sendo pai e mãe os mais frequentes (57,1%). As crianças com oportunidades perdidas para o diagnóstico tenderam a ser mais novas, menores de 10 anos (RR=1,26/IC 1,003-1,593/p valor=0,01) e evoluir de forma mais grave que as demais (RR=2,40 /IC 0,989-5,81,/p valor=0,008). Diante dos resultados, o diagnóstico e tratamento da TB em crianças e adolescentes são altamente centralizados nos níveis secundários e terciários de atenção à saúde. O investimento na atenção básica e a descentralização dos recursos são pontos fundamentais para a redução da transmissão, expansão da profilaxia e diagnóstico precoce com melhores resultados de tratamento.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

TUBERCULOSIS IN CHILDHOOD: CLINICAL FORMS AND MISSED OPPORTUNITIES FOR DIAGNOSIS IN A REFERENCE CENTER IN RIO DE JANEIRO

ABSTRACT

MASTER DISSERTATION IN TROPICAL MEDICINE

Paula Mota Vieitas

Introduction and Justifications: Tuberculosis (TB) is an important cause of disease and death in endemic countries. It is estimated that at least 550,000 children become ill with tuberculosis each year and up to 80,000 of them, not infected with HIV, die from the disease every year. Failure to identify infected children, whether in the latent phase or clinical illness, can occur at all levels of health care, constituting a missed opportunity for the diagnosis and institution of appropriate chemoprophylaxis or treatment. As a consequence, there is an increased risk of early progression to the disease, development of severe and widespread forms, as well as reactivation in adulthood, with a direct impact on morbidity and mortality, constituting a serious public health problem. **General objective:** To describe the clinical forms and identify the missed opportunities for the early diagnosis of tuberculosis in children and adolescents assisted in a tertiary referral center. **Methods:** Descriptive, case-series study carried out in a tertiary hospital in Rio de Janeiro, linked to FIOCRUZ, with data from children and adolescents treated in the outpatient or inpatient sectors during the period from 2009 to 2018 with a diagnosis of tuberculosis. **Results and conclusions:** 108 cases of TB disease were analyzed, with a predominance of males, representing 54.6% of cases. The forms of TB presentation had different proportions from those reported in the literature, with an increase in extrapulmonary forms, representing approximately half of the cases (41.7% versus 44.4% in pulmonary forms). The percentage of laboratory confirmation was also higher than that found in the general literature, 48.1%, reinforcing the management capacity of highly centralized pediatric TB at the secondary and tertiary levels of the health system. Most cases, 83.3% had at least one missed opportunity for the early diagnosis of the disease, the most frequent being the failure in the previous diagnosis of children with compatible symptoms, with emphasis on the Emergency Care Units (UPAS) and secondary hospitals as the main places of previous care. Most of the children exposed to bacilliferous, 78.2%, were not investigated for the presence of ILBT. The index cases were mostly home (72.7%), first-degree relatives (76.4%), with father and mother being the most frequent (57.1%). Children with missed opportunities for diagnosis tended to be younger, younger than 10 years old (RR = 1.26 / CI 1.003-1.593 / p value = 0.01) and to evolve more severely than the others (RR = 2,40 / CI 0.989-5.81, / p value = 0.008). In view of the results, the diagnosis and treatment of TB in children and adolescents are highly centralized at the secondary and tertiary levels of health care. The investment in primary care and the decentralization of resources are fundamental points for reducing transmission, expanding prophylaxis and early diagnosis with better treatment results.

ÍNDICE

RESUMO	VII	
ABSTRACT	VVIII	
1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Panorama mundial da tuberculose, com ênfase na faixa etária pediátrica	1
2	REFERENCIAL TEÓRICO	4
2.1	Agente etiológico e risco de adoecimento.....	4
2.2	Cenário brasileiro e estratégias de prevenção	4
2.2.1	<i>Estratégias de prevenção e controle de TB</i>	<i>8</i>
2.2.1.1	<i>Vacinação BCG.....</i>	<i>8</i>
2.2.1.2	<i>Identificação e tratamento da infecção latente pelo M. tuberculosis.....</i>	<i>9</i>
2.2.1.3	<i>Controle dos contatos.....</i>	<i>12</i>
2.3	Características clínicas da TB em crianças e adolescentes	14
2.3.1	<i>Sistema de pontuação para o diagnóstico da tuberculose no Brasil</i>	<i>15</i>
2.3.2	<i>Outros métodos complementares de diagnóstico</i>	<i>17</i>
2.3.3	<i>Formas clínicas extrapulmonares de TB em crianças</i>	<i>18</i>
2.4	Tuberculose na infância – epidemia silenciosa.....	19
2.5	Racional e justificativas	22
3	OBJETIVOS	24
3.1	Objetivo Geral.....	24
3.2	Objetivos Específicos	24
4	METODOLOGIA	25
4.1	Local de estudo	25
4.2	População de estudo	25
4.3	Diagnóstico de tuberculose	25
4.4	Fonte e coleta de dados.....	26
4.5	Desenho do estudo, variáveis e análise de dados	26
4.6	Definição das variáveis categóricas	28
4.6.1	<i>Evolução grave</i>	<i>28</i>

4.6.1	<i>Oportunidade perdida para o diagnóstico.....</i>	28
4.7	Considerações éticas.....	28
5	RESULTADOS	29
5.1	Número de casos e proporção de ILBT e TB doença.....	29
5.2	Perfil sócio-epidemiológico da população de estudo.....	30
5.3	Comorbidades	30
5.4	Status vacinal para BCG.....	31
5.5	Formas clínicas	32
5.6	Sintomatologia clínica	33
5.7	Diagnóstico de TB na casuística.....	34
5.7.1	<i>Método diagnóstico.....</i>	34
5.7.2	<i>Espécime clínico.....</i>	35
5.8	Evolução clínica	36
5.9	Oportunidades perdidas para o diagnóstico precoce.....	37
5.9.1	<i>Falha no rastreio do exposto.....</i>	38
5.9.2	<i>Falha na instituição/adesão a ILBT.....</i>	40
5.9.3	<i>Fatores clínico-epidemiológicos associados a oportunidade perdida para o diagnóstico precoce.....</i>	40
5.9.3.1	<i>Faixa etária.....</i>	40
5.9.3.2	<i>Evolução clínica.....</i>	40
6	DISCUSSÃO	42
7	CONCLUSÕES	50
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
9	APÊNDICES E ANEXOS	55
	APÊNDICE A - FICHA DE COLETA DE DADOS	55
	ANEXO A - APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	56

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - As três listas de países de alto ônus para TB, TB-HIV e MDR-TB definidas pela OMS para o período 2016-2020 e suas áreas de sobreposição....	2
Figura 2 - Coeficiente de incidência de tuberculose, todas as formas, por Unidades Federadas, 2017	5
Figura 3 - Coeficiente de mortalidade de tuberculose por Unidades Federadas, 2016	5
Figura 4 - Caminho através da exposição à TB, infecção e doença	7
Figura 5 - Caminho através da exposição à TB, infecção e doença, 2016	8
Figura 6 - Fluxograma prevenção da infecção tuberculosa em recém-nascidos, 2016	12
Figura 7 - Fluxograma para investigação de crianças contato (< 10 anos de idade), 2016.....	13
Figura 8 - Fluxograma para investigação de contatos adultos e adolescentes (≥10 anos de idade	14
Figura 9 - Proporção de casos de ILBT e TB doença entre os anos de 2009 e 2018 acompanhados no IFF-FIOCRUZ e casuística final.....	29

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1 - Tabela descritiva das frequências das variáveis sócio-epidemiológicas de crianças e adolescentes diagnosticados com TB no IFF-Fiocruz entre 2009 e 2018	Erro! Indicador não definido.30
Tabela 2 - Tabela descritiva da frequência geral e específica de comorbidades e dados acerca de testagem anti-HIV de crianças e adolescentes diagnosticados com TB no IFF-Fiocruz entre 2009 e 2018.....	Erro! Indicador não definido.31
Tabela 3 - Tabela descritiva da frequência relativa ao perfil de imunização com BCG e cicatriz vacinal de crianças e adolescentes diagnosticados com TB no IFF-Fiocruz entre 2008 e 2019	32
Tabela 4 - Tabela descritiva das frequências da variável forma clínica e suas subcategorias de crianças e adolescentes diagnosticados com TB no IFF-Fiocruz entre 2008 e 2019	33
Tabela 5 - Tabela descritiva das frequências de sinais e sintomas clínicos apresentados por crianças e adolescentes diagnosticados com TB no IFF-Fiocruz entre 2008 e 2019	34
Tabela 6 - Tabela descritiva das frequências das variáveis método diagnóstico com aplicação do critério de pontos do MS em um subgrupo de crianças e adolescentes com diagnóstico bacteriológico e clínico epidemiológico de TB no IFF-Fiocruz entre 2008 e 2019	35
Tabela 7 - Tabela descritiva das frequências de coleta dos espécimes clínicos e índices de positividade por espécime em crianças e adolescentes diagnosticados com TB no IFF-Fiocruz entre 2008 e 2019.....	36
Tabela 8 - Tabela descritiva da evolução clínica e frequências das categorias internação hospitalar e evolução grave (com subcategorização) em crianças e adolescentes diagnosticados com TB no IFF-Fiocruz entre 2008 e 2019	37
Tabela 9 - Tabela descritiva das frequências de oportunidades perdidas , suas categorias, locais de atendimento prévio e média de tempo entre o início dos sintomas e diagnóstico (nos grupos com e sem oportunidades perdidas) em crianças e adolescentes diagnosticados com TB no IFF-Fiocruz entre 2008 e 2019	38
Tabela 10 - Tabela descritiva das frequências das variáveis relacionadas a oportunidade perdida para o diagnóstico de TB categoria falha no rastreamento do exposto: contato com bacilífero, investigação dos contatos, parentesco dos	

contatos, local de contato e idade média dos contatos em crianças e adolescentes diagnosticados com TB no IFF-Fiocruz entre 2008 e 2019	39
Tabela 11 - Tabela comparativa da variável oportunidade perdida nos grupos etários <10 anos e ≥10 anos, RR, IC e p valor em crianças e adolescentes diagnosticados com TB no IFF-Fiocruz entre 2008 e 2019.....	40
Tabela 12 - Tabela comparativa da variável evolução grave nos grupos com e sem oportunidade perdida, RR, IC e p valor em crianças e adolescentes diagnosticados com TB no IFF-Fiocruz entre 2008 e 2019.....	41
Quadro 1 - Pilares e componentes da Estratégia pelo Fim da Tuberculose	6
Quadro 2 - Populações com indicação de investigação de ILTB.....	11
Quadro 3 - Diagnóstico da tuberculose pulmonar em crianças por escore de pontos	17
Quadro 4 - Variáveis do estudo e categorização.....	27

Lista de Siglas e Abreviaturas

AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
BK	Bacilo de Kock
BRICS	Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul
EUA	Estados Unidos
CTAI	Comitê Técnico Assessor de Imunizações
CTI	Centro de Terapia Intensiva
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana, do inglês <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IC	Intervalo de confiança
IDP	Imunodeficiência primária
IFF	Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira
IGRAS	<i>Interferon-Gamma Release Assays</i>
ILTB	Infecção Latente pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MM	Milímetros
MS	Ministério da Saúde
ODM	Objetivos do Desenvolvimento do Milênio
ODS	Objetivos de Desenvolvimento Sustentável
OMS	Organização Mundial de Saúde
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
PNI	Programa Nacional de Imunizações
PPD	<i>Purified Protein Derivated</i>
PT	Prova Tuberculínica
RR	Risco relativo
SES	Secretaria Estadual de Saúde
SP	São Paulo
SR	Sintomático respiratório
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SNC	Sistema nervoso central
SUS	Sistema Único de Saúde
TB	Tuberculose

TB MDR	Tuberculose Multirresistente
TB PBPR	Tuberculose - Revisão de Desempenho Baseada em Processos, do inglês <i>Process-Based Performance Review</i>
TB XDR	Tuberculose com resistência extensiva
TRM-TB	Teste Rápido Molecular de Tuberculose
TST	<i>Tuberculin Skin Test</i>
UBS	Unidade Básica de Saúde
UF	Unidades Federadas
UPAs	Unidades de Pronto Atendimento
WHO	<i>World Health Organization</i>
VM	Ventilação mecânica

1 INTRODUÇÃO

1.1 Panorama mundial da tuberculose, com ênfase na faixa etária pediátrica

A tuberculose (TB) continua sendo, mundialmente, um importante problema de saúde, exigindo o desenvolvimento de estratégias para o seu controle, considerando aspectos humanitários, econômicos e de saúde pública¹. Em todo o mundo, a tuberculose é uma das 10 principais causas de morte e a principal causa por um único agente infeccioso.²

Em 2017, a TB causou cerca de 1,3 milhões de mortes (entre 1,2 e 1,4 milhões de pessoas) entre pessoas com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV, do inglês, *Human Immunodeficiency Virus*) e houve um adicional de 300.000 mortes (intervalo, 266 000–335 000) entre pessoas HIV-positivas.²

Globalmente, a melhor estimativa é que 10,0 milhões de pessoas (intervalo de 9 a 11,1 milhões) desenvolveram a doença de TB em 2017: 5,8 milhões de homens, 3,2 milhões de mulheres e 1,0 milhão de crianças.²

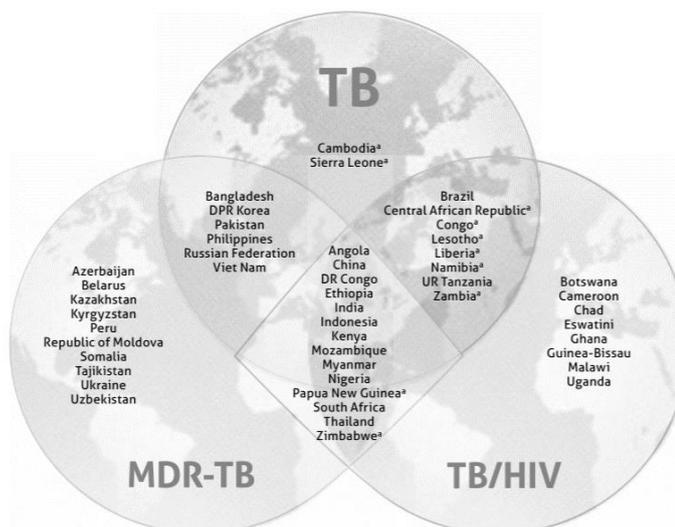
Houve casos em todos os países e grupos etários, mas, em geral, 90% eram adultos (com idade ≥ 15 anos), 9% eram pessoas vivendo com HIV (72% na África) e dois terços eram em oito países: Índia (27%), China (9%), Indonésia (8%), as Filipinas (6%), o Paquistão (5%), a Nigéria (4%), Bangladesh (4%) e África do Sul (3%). Estes e 22 outros países na lista da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 30 países com alta carga de TB representaram 87% dos casos do mundo.²

A região das Américas representa cerca de 3,0% da carga mundial de tuberculose, com 268 mil casos novos estimados, os quais estão localizados em nações como Brasil (33,0%), Peru (14,0%), México (9,0%) e Haiti (8,0%), países com a maior carga.³

No que tange ao cenário brasileiro, o país tem destaque por sua participação no BRICS (bloco formado por Brasil, Rússia, Índia, China e África do sul), cujos países somam cerca de 50% dos casos de tuberculose no mundo e mobilizam mais de 90% dos recursos necessários para as ações de controle da doença por meio de fontes domésticas de financiamento.⁴

Até o final de 2017, o Brasil estava entre os 30 países com maior carga de TB, segundo a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) e entre os 20 países no que se refere à coinfeção TB-HIV³ (Figura 1).

Figura 1 - As três listas de países de alto ônus para TB, TB-HIV e Tuberculose Multirresistente (MDR-TB) definidas pela OMS para o período 2016-2020 e suas áreas de sobreposição



Fonte: OMS, 2017.⁵

Em relação a faixa etária pediátrica, a TB também é uma causa importante de doença e morte em países endêmicos. Estima-se que pelo menos 550.000 crianças adoecem com tuberculose a cada ano e até 80.000 delas, não infectadas pelo HIV, morrem da doença todos os anos.⁶

Há ainda, a nível mundial, uma dificuldade fundamental em estimar a carga da TB em crianças, sobretudo pela falta de dados de qualidade baseados em definições de caso consistentes e rigorosas, particularmente em países com alto ônus da doença.²

Os casos são frequentemente notificados com base em critérios inconsistentes, levando a supernotificação de alguns e subnotificação de outros, principalmente, estes, quando diagnosticados em hospitais pediátricos e não relatados às autoridades de saúde pública.²

Em 2018, 55% das pessoas HIV negativas que morreram de TB eram homens (idade ≥ 15 anos), 31% eram mulheres e 14% eram crianças (com idade < 15 anos). Essa diferença na proporção de casos em crianças quando comparados aos outros grupos, sugere pior acesso ao diagnóstico e tratamento. Tal proporcionalidade se mantém também em pacientes HIV positivos (49% homens, 38% mulheres e 13% crianças).⁶

As estimativas mais recentes sugerem que 36% dos pacientes com TB não foram identificados, o que significa que aproximadamente 3,6 milhões podem não ter

sido diagnosticados e tratados adequadamente.⁶ Encontrar e tratar todos os casos de TB - inclusive entre crianças e adolescentes - é uma prioridade operacional urgente, particularmente em países de alta carga de TB, incluindo o Brasil.²

Em 2013, após décadas nas sombras, a epidemia de TB na infância foi finalmente atraída para o foco global com a publicação do Primeiro Roteiro para a Tuberculose Infantil, pela OMS. O objetivo de um mundo sem mortes por TB em crianças foi endossado pela comunidade internacional e o compromisso compartilhado levou muitos atores-chave a se esforçarem para esse objetivo.⁶

Os anos de intervenção até 2018, mostraram avanços significativos e maior entendimento dos desafios enfrentados na abordagem da TB na faixa etária pediátrica. Entretanto, persistem desafios específicos relacionados com a idade e a doença, com muitas oportunidades perdidas para redução da carga de TB na infância. É necessário compreender os desafios específicos inerentes à idade, direcionando e reforçando os investimentos mais urgentes.^{7, 8}

2 REFENCIAL TEÓRICO

2.1 Agente etiológico e risco de adoecimento

A tuberculose é uma doença infecciosa causada por bactérias que integram o complexo *Mycobacterium tuberculosis*, sendo a espécie *M. tuberculosis* a de maior importância em saúde pública.⁹

Conhecido popularmente como bacilo de Koch (BK), tem como características ser álcool-ácido resistente (BAAR), aeróbio, com parede celular rica em lipídios (ácidos micólicos e arabinogalactano), que confere baixa permeabilidade, inclusive à antibióticos e facilita sua sobrevivência em macrófagos.³

A transmissão do bacilo ocorre, quase na totalidade, por via respiratória, a partir de um bacilífero, que ao tossir, libera gotículas, chamadas gotículas de Pflüger, que transformam-se em partículas menores, os núcleos de Wells, que contém poucos bacilos, um a dois. Estes são inalados, alcançando as porções terminais da árvore respiratória, os alvéolos, onde podem se multiplicar, causando a primo-infecção.⁹ A probabilidade de uma pessoa ser infectada depende de fatores exógenos e endógenos, destacando-se a infectividade do caso-fonte, duração do contato, tipo de ambiente compartilhado e imunidade.³

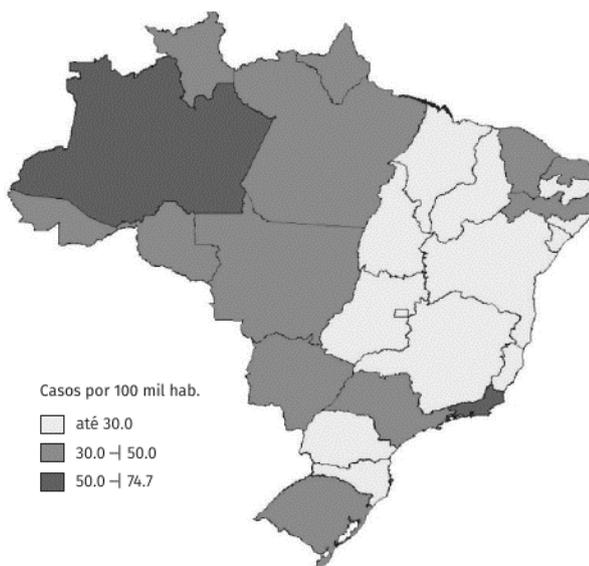
No que tange à faixa etária pediátrica, a maior influência no risco de exposição à TB para uma criança é a prevalência de TB em uma comunidade, sendo maior em regiões de alta prevalência. Ainda nesse contexto, parentes de primeiro grau têm maior probabilidade de transmitir micobactérias que resultam na infecção de contatos com crianças do que parentes mais distantes.¹⁰

Ademais, após a infecção, a idade desempenha um dos papéis mais importantes na determinação de quais crianças progredirão para a doença. Lactentes infectados, sobretudo os menores de 12 meses, têm um risco de 50% de progressão para a doença. Crianças de 1 a 2 anos apresentam um risco de 20% a 30%, entre 3 e 5 anos risco de 5%, aquelas de 5 a 10 anos apenas 2% e crianças mais velhas têm um risco de semelhante ao de um adulto (5%).¹¹

2.2 Cenário brasileiro e estratégias de prevenção da TB

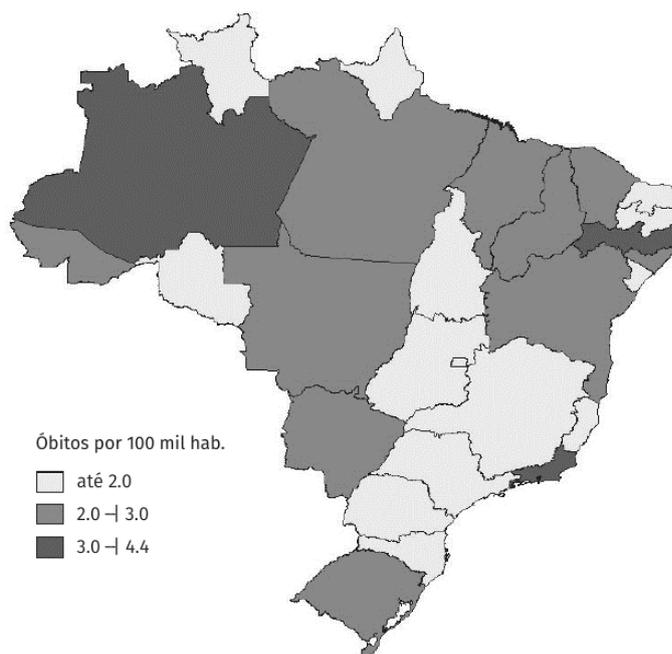
O Brasil está entre os 30 países de alta carga para TB e TB-HIV considerados prioritários pela OMS para o controle da doença no mundo. Em 2017, o número de casos notificados foi de 72.770 e os coeficientes de incidência variaram de 10,0 a 74,7 casos por 100 mil habitantes entre as Unidades Federadas (UF), já o de mortalidade, em 2016 foi de 2,2 óbitos por 100.000 habitantes (Figuras 2 e 3).⁸

Figura 2 - Coeficiente de incidência de tuberculose, todas as formas, por Unidades Federadas, 2017



Fonte: SES/Sinan e IBGE, 2017³

Figura 3 - Coeficiente de mortalidade de tuberculose por Unidades Federadas, 2016



Fonte: SES/Sinan e IBGE, 2016³

Em consonância com a Estratégia pelo Fim da Tuberculose da OMS, em 2017, o Ministério da Saúde (MS), por meio da Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose, lançou o Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública (Plano Nacional). O plano apresenta como metas reduzir os coeficientes de incidência da doença para menos de 10 casos e de mortalidade para menos de um óbito a cada 100 mil habitantes até 2035.

As estratégias de enfrentamento estão organizadas em três pilares: pilar 1 – prevenção e cuidado integrado centrados na pessoa com tuberculose; pilar 2 – políticas arrojadas e sistema de apoio; e pilar 3 – intensificação da pesquisa e inovação (Quadro 1).^{2, 3}

Quadro 1 - Pilares e componentes da Estratégia pelo Fim da Tuberculose

PILAR 1. PREVENÇÃO E CUIDADO INTEGRADO E CENTRADO NO PACIENTE
<ul style="list-style-type: none"> ■ Diagnóstico precoce, teste de sensibilidade antimicrobiana universal, investigação sistemática dos contatos e das populações mais vulneráveis. ■ Tratamento de todos os casos de tuberculose, incluindo casos de tuberculose drogarresistente e apoio ao paciente. ■ Atividades colaborativas TB-HIV e manejo de outras comorbidades. ■ Tratamento preventivo para pessoas com alto risco de adoecimento e vacina contra a tuberculose.
PILAR 2. POLÍTICAS ARROJADAS E SISTEMAS DE APOIO
<ul style="list-style-type: none"> ■ Compromisso político, alocação adequada de recursos para o cuidado e prevenção da tuberculose. ■ Envolvimento comunitário, das organizações da sociedade civil e dos setores público e privado. ■ Políticas de cobertura universal em saúde, regulamentação da notificação de casos, registro vital, uso qualitativo e racional de medicamentos e controle da infecção. ■ Proteção social, redução da pobreza e ações relacionadas aos determinantes da tuberculose.
PILAR 3. INTENSIFICAÇÃO DA PESQUISA E INOVAÇÃO
<ul style="list-style-type: none"> ■ Descoberta, desenvolvimento e rápida absorção de novas ferramentas, intervenções e estratégias. ■ Pesquisa para otimizar a implantação e impacto, e promoção de inovações.

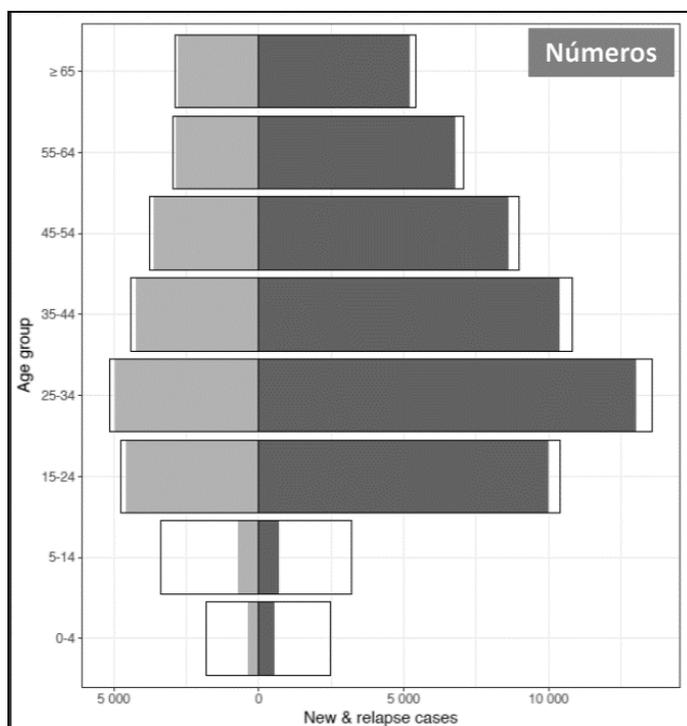
Fonte: Ministério da Saúde, 2018.³

A OMS estima que o Brasil detectou 87% dos casos novos de TB para o ano de 2016, ou aproximadamente 12 mil casos novos não detectados, sendo desses cerca de 3500 entre 0-4 anos e de 5000 entre 5-14 anos, o que significa uma lacuna alta em relação ao diagnóstico na faixa etária pediátrica (Figura 4).⁸

Em relação à carga de TB no Brasil, em 2000, 189 países firmaram compromisso para combater, a extrema pobreza e outros males que afetam a sociedade, incluindo doenças infecciosas. A tuberculose foi concretizada nos oito Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM), que deveriam ser alcançados até 2015, como o sexto objetivo, com a meta de redução da taxa de incidência e

mortalidade em 50%, comparados aos valores de 1990. O Brasil atingiu essas metas dos ODM contribuindo, assim, para redução da carga de TB no mundo.¹²

Figura 4 - Estimativas e notificações de TB por sexo e faixa etária. Eixo x, à direita, sexo masculino (coloração mais escura) e à esquerda, sexo feminino (coloração mais clara). Eixo y, faixa etária. Em branco número de casos não-diagnosticados estimados, Brasil 2017.



Fonte: MS/Secretaria Estadual de Saúde (SES) – São Paulo (SP), 2017.¹⁰

Ainda no sentido da redução dos casos de TB, as ações e populações chaves relacionadas ao controle da tuberculose no Brasil referem-se principalmente à cobertura da vacinação preventiva com Bacilo Calmette-Guérin (BCG) - previne especialmente as formas graves da doença, como TB miliar e meníngea na criança - , a busca dos sintomáticos respiratórios (SR) - pessoas com tosse por período igual ou superior a três semanas - e ao controle de contatos.³

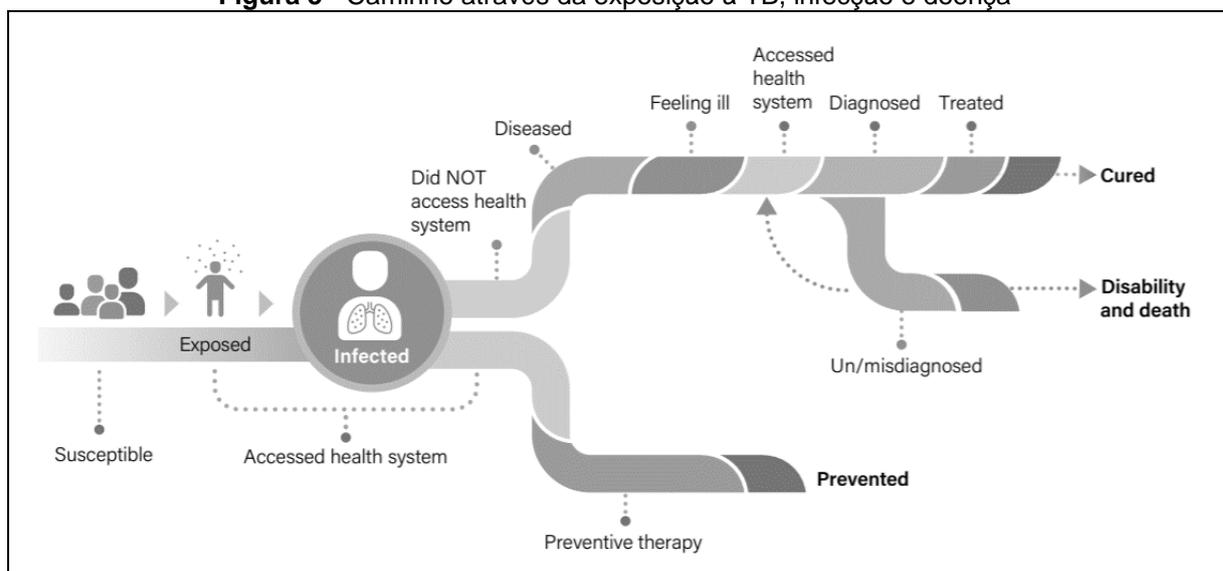
A avaliação sistemática de pessoas que foram expostas a pacientes com tuberculose pulmonar ou laríngea consiste em uma abordagem eficaz e orientada para a busca ativa de casos de TB e, também, para identificação de indivíduos recém-infectados pelo *M. tuberculosis*.³

Estudos mostram que 3,5% a 5,5% dos membros da família ou dos contatos próximos a uma pessoa com TB tinham a doença prévia não diagnosticada, reforçando que a investigação de contato pode resultar na identificação precoce de casos e redução da transmissão da doença, visto que o risco de desenvolvimento da

TB ativa é maior dentro de 2-5 anos após a aquisição da infecção, sendo os pacientes menores de cinco anos grupo prioritário.³

Ademais, tendo em vista que crianças com TB em geral desenvolvem a doença após contato com um adulto bacilífero, preconiza-se a investigação de todos os seus contatos, independentemente da forma clínica da criança, a fim de se identificar não somente os casos de infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILT) e a instituição da quimioprofilaxia mas, principalmente, o caso fonte, interrompendo assim a cadeia de transmissão (Figura 5).³

Figura 5 - Caminho através da exposição à TB, infecção e doença



Fonte: Who, 2018⁽²⁾

2.2.1 Estratégias de prevenção e controle de TB

2.2.1.1 Vacinação BCG

A vacinação com BCG chegou ao Brasil em 1927, após ter sido introduzida para aplicação em massa na França e em outros países.¹³ É utilizada como medida preventiva complementar no controle da tuberculose, prevenindo especialmente as formas graves da doença, como TB miliar e meningea na criança, com proteção oscilando entre 82,4 e 99,6%, com base em ensaios clínicos controlados.³

É uma das mais utilizadas em todo mundo e sua incorporação nos programas de imunização teve impacto na redução da mortalidade infantil por TB em países endêmicos, devendo ser administrada ao nascimento, mesmo em recém-nascidos

com baixo peso (2.000-2.499 gramas), já que não há comprometimento no desenvolvimento da imunidade celular.¹³

A meta de cobertura vacinal preconizada pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) para BCG é a vacinação de 90% das crianças menores de um ano de idade, tendo o Brasil, resultados de cobertura vacinal acima da meta preconizada, porém com tendência à queda nos últimos anos.¹⁴ Condições sociodemográficas, como baixa renda familiar, baixa escolaridade dos responsáveis, número elevado de filhos por mãe e ordem de nascimento das crianças, foram relacionadas com a não vacinação, sendo Pará, Maranhão e Bahia os estados com maior tendência a queda entre 2006 e 2016. Acrescenta-se ainda, o desabastecimento pontual da vacina BCG, nos anos de 2015 e 2017 que pode ter impactado, de forma tardia, na redução de vacinados.¹⁵

Importante ressaltar que esta vacina não protege indivíduos já infectados pelo *M. tuberculosis* e nem evita o adoecimento por reativação endógena ou reinfeção exógena, ressaltando a importância dos outros métodos de prevenção da TB, como controle dos contatos e tratamento da ILTB.³

2.2.1.2 Identificação e tratamento da infecção latente pelo *M. tuberculosis*

A OMS estima que um quarto da população mundial tenha ILTB, sendo seu tratamento, uma das principais estratégias para redução da taxa de incidência da doença e alcance das metas da Estratégia pelo Fim da Tuberculose.³

A ILTB, pode ser definida como infecção pelo bacilo, com imunidade parcial, sem doença ativa. Tais indivíduos não apresentam sintomas nem transmitem a doença, mas podem ser reconhecidos por testes que detectam a imunidade contra o bacilo, como a prova tuberculínica e os testes de *Interferon-gama release assay* (IGRAS).¹⁶

A prova tuberculínica (PT) ou TST (do inglês, *Tuberculin Skin Test*) se baseia em uma reação de hipersensibilidade cutânea tardia após a aplicação do PPD (do inglês, *Purified Protein Derivative*) por via intradérmica. Já os IGRAS, ensaios de liberação do interferon-gama são uma alternativa diagnóstica para detecção de ILTB. Baseiam-se na premissa de que células T de memória, sensibilizadas com antígenos do *M. tuberculosis*, produzem altos níveis de interferon-gama quando reexpostas.¹⁷

Os ensaios de liberação de interferon-gama apresentam vantagens sobre a PT, com maior especificidade diagnóstica, uma vez que não sofrem influência da vacinação prévia com BCG e são menos influenciados por outras micobactérias não tuberculosas. Entretanto, seu uso em crianças ainda é limitado, sobretudo pela escassez de dados na literatura, além de maior número de testes com resultado indeterminado, especialmente em menores de dois anos.¹⁷

Após exposição de uma pessoa saudável ao *M. tuberculosis*, a chance de infecção é de 30% a depender do grau de exposição, quantidade de bacilos eliminado pelo caso índice (infectividade) e fatores imunológicos.¹⁶

Após primo-infecção, cerca de 5% das pessoas não conseguem impedir a multiplicação dos bacilos, culminando em adoecimento. Outros, em igual proporção, adoecem posteriormente por reativação ou reexposição aos bacilos, apesar de serem capazes de bloquear a primo-infecção.¹⁶

Diversos fatores estão envolvidos no risco de adoecimento após infecção, sendo este maior nos dois primeiros anos após a infecção inicial, podendo estender-se por anos ou décadas. A infecção pelo HIV, doenças ou tratamentos imunossupressores, diabetes mellitus, desnutrição e a idade, sobretudo menos de 2 anos e mais de 60 anos são fatores associados a um maior risco de adoecimento, refletindo à competência do sistema imunológico.³

A investigação da ILTB está indicada em populações vulneráveis com potencial benefício do tratamento preconizado, incluindo contatos (nos últimos dois anos) adultos e crianças com TB pulmonar e laríngea, além de outros grupos de risco (Quadro 2). As crianças contatos com até 5 anos de idade devem ter a investigação e o tratamento da ILTB priorizados com avaliação clínica imediata, sendo o tratamento indicado nos casos com prova tuberculínica (PT) $\geq 5\text{mm}$ ou IGRA positivo. Nos adolescentes com esses critérios, a relação custo-benefício deve ser avaliada na definição do tratamento.³

Quadro 2 - Populações com indicação de investigação de ILTB

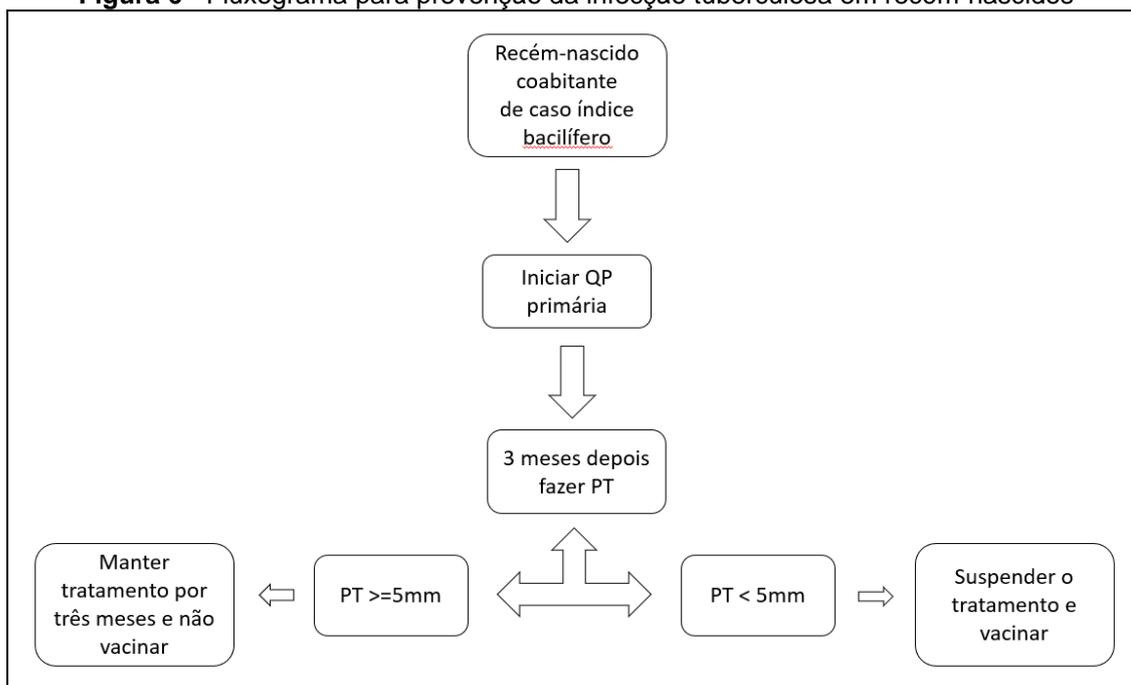
POPULAÇÕES COM INDICAÇÃO DE INVESTIGAÇÃO DE ILTB
<ul style="list-style-type: none">▪ Contatos (nos últimos dois anos) adultos e crianças de TB pulmonar e laríngea▪ PVHIV com LT CD4+ \geq 350 cel/mm³▪ Pessoas em uso de inibidores de TNF alfa ou corticosteroides (equivalente a > 15 mg/dia de prednisona por mais de um mês)▪ Pessoas com alterações radiológicas fibróticas sugestivas de sequela de TB▪ Pré-transplante que irão fazer terapia imunossupressora▪ Pessoas com silicose▪ Neoplasia de cabeça e pescoço, linfomas e outras neoplasias hematológicas▪ Neoplasias em terapia imunossupressora▪ Insuficiência renal em diálise▪ Diabetes mellitus▪ Baixo peso (< 85% do peso ideal)▪ Tabagistas (\geq 1 maço por dia)▪ Calcificação isolada (sem fibrose) na radiografia de tórax▪ Profissionais de saúde, pessoas que vivem ou trabalham no sistema prisional ou em instituições de longa permanência

Fonte: Brasil, MS, 2018.³

O fármaco preconizado para tratamento da ILTB é a isoniazida, na dose de 10mg/kg/dia em crianças, sendo recomendada a realização de 270 doses, distribuídas no período de 9 a 12 meses como regime preferencial.¹⁶ A avaliação periódica durante o tratamento da ILTB é fundamental para estímulo da adesão, bem como identificação precoce de sintomas sugestivos de TB doença.³

Ainda em crianças, destaca-se a quimioprofilaxia primária nos recém-nascidos expostos a casos de TB pulmonar ou laríngea. O fármaco preconizado também é a isoniazida, devendo ser utilizado por três meses e a vacinação com a BCG adiada pelo mesmo período. Após, realiza-se a PT, sendo o tratamento interrompido e a vacina recomendada se o resultado for menor que 5 milímetros (mm). Caso contrário, avalia-se a doença e início do tratamento ou extensão da quimioprofilaxia primária por 6 meses (Figura 6).^{3, 18}

Figura 6 - Fluxograma para prevenção da infecção tuberculosa em recém-nascidos



Fonte: Adaptado de Brasil, MS, 2018.³

2.2.1.3 Controle dos contatos

A avaliação dos contatos pode ser definida como atividade programática destinada a identificar precocemente os casos de TB e as pessoas recém-infectadas pelo bacilo entre os contatos do caso índice. Este, por sua vez, é definido como o paciente inicialmente identificado com TB em um ambiente em que outras pessoas possam ter sido expostas, nem sempre correspondendo ao caso fonte, infectante.³

Nesse contexto, uma vez identificada uma criança com TB, independente da forma clínica, preconiza-se a investigação de todos os seus contatos, tendo em vista que crianças desenvolvem a doença após contato com um adulto bacilífero.⁶

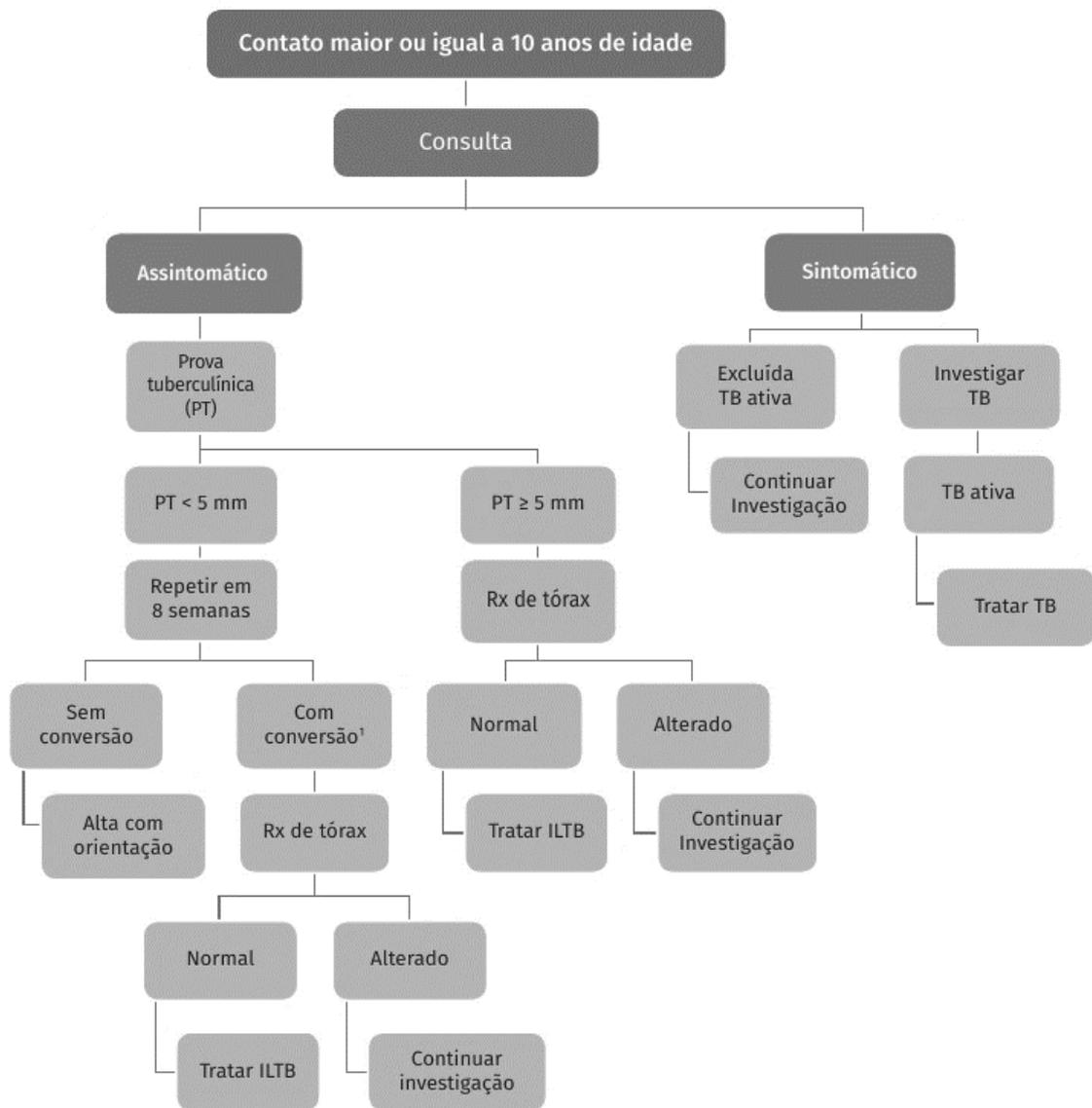
Tal investigação deve ser realizada fundamentalmente pela Atenção Básica, mesmo nas situações em que o caso índice esteja em acompanhamento clínico em serviços de referência, exceto nos casos de Tuberculose Multirresistente (TB MDR) e Tuberculose com resistência extensiva (TB XDR). Fundamenta-se na realização inicial de radiografia de tórax e prova tuberculínica para pacientes assintomáticos menores de 10 anos e prova tuberculínica isolada para pacientes assintomáticos com idade maior ou igual a 10 anos, seguindo fluxograma e avaliando necessidade de tratamento para ILTB (Figuras 7 e 8).³

Figura 7 - Fluxograma para investigação de crianças contato (< 10 anos de idade)



Fonte: Brasil, MS, 2018.³ Legenda: ¹Empregar escore de pontos. ²PT (Prova tuberculínica) \geq 5 mm em crianças contato independentemente da vacinação com BCG. ³Incremento de pelo menos 10 mm em relação a PT anterior.

Figura 8 - Fluxograma para investigação de contatos adultos e adolescentes (≥ 10 anos de idade)



Fonte: Brasil, MS, 2018.³ Legenda: ¹Quando há um incremento de pelo menos 10 mm em relação a PT anterior.

2.3 Características clínicas da TB em crianças

A TB na criança apresenta especificidades que devem ser consideradas durante sua investigação diagnóstica. A forma pulmonar difere do adulto, pois costuma ser abacilífera pela característica paucibacilar das lesões, dificultando a comprovação bacteriológica da doença e, em consequência, o diagnóstico da TB.³

Acrescenta-se, ainda, a dificuldade de obtenção de espécimes clínicos, como o escarro, pela dificuldade natural de expectoração inerente à faixa etária,

geralmente só conseguida a partir da idade escolar, sobretudo crianças acima de 10 anos.¹⁹

Os sintomas nas crianças geralmente são inespecíficos e podem ser confundidos com infecções próprias da infância, devendo ser considerada a tríade clínica clássica: redução do apetite, perda de peso e tosse crônica.²⁰ De forma geral, a frequência de sintomas clínicos é baixa, mas quando de forma persistente e progressiva, são de grande valor diagnóstico.²¹

A tosse é caracterizada como persistente, com duração de mais de duas semanas e piora progressiva, diferente da tosse crônica nessa fase da vida, que apresenta curso remitente. Além disso, é válido ressaltar, a importância de pensar no diagnóstico de tuberculose em crianças com diagnóstico de pneumonia que não apresentem melhora clínica e radiológica com o tratamento antimicrobiano habitual.³

A febre, também tem característica persistente e de forma similar ao adulto, tem caráter vespertino. Pode ocorrer perda ponderal e sinais e sintomas gerais como anorexia, adinamia, sudorese noturna, hepatoesplenomegalia.³

Com a proximidade da adolescência (≥ 10 anos de idade), aparecem formas sintomáticas semelhantes às encontradas em adultos, com sintomas respiratórios mais frequentes e baciloscopia positiva, facilitando o diagnóstico pelos métodos bacteriológicos convencionais.²¹

Dessa forma, ainda hoje, na prática, o que se dispõe para diagnosticar TB em crianças menores que 10 anos, é um conjunto de dados indiretos obtidos através da história clínica, achados radiológicos, teste tuberculínico e história epidemiológica de contato com adulto bacilífero.²²

2.3.1 Sistema de pontuação para o diagnóstico da tuberculose no Brasil

O sistema de pontuação para o diagnóstico de tuberculose pulmonar na infância, elaborado no Brasil, foi baseado em outros sistemas já descritos na literatura, constituindo-se em uma combinação de critérios clínicos, epidemiológicos, associados a prova tuberculínica e à radiografia de tórax.²¹

O exame radiográfico do tórax deve ser solicitado precocemente em todas as crianças com suspeita de TB e pode estar alterado antes mesmo do aparecimento dos sintomas clínicos, sendo de fundamental importância, apesar da sua normalidade não excluir o diagnóstico.³

O aspecto radiológico da TB em crianças é variado, podendo estar associado a adenomegalias hilares, paratraqueais ou que cavitam durante evolução, além do padrão miliar (infiltrado nodular difuso). Nos adolescentes, o aspecto é semelhante aos adultos, infiltrados e condensações nos terços superiores dos pulmões e cavitações.²¹

No que condiz à prova tuberculínica, esta deve ser interpretada como sugestiva de infecção por *M. tuberculosis*, independentemente do tempo de vacinação pela BCG, sendo considerada positiva quando maior ou igual a 5 mm e negativa quando menor que 5 mm.²²⁻²³

Testes mais modernos, como citado anteriormente e com menos interferência de outras micobactérias, tem sido empregados para detectar a infecção pelo *M. tuberculosis*, através da dosagem sanguínea de interferon gama. Seguem o mesmo perfil da PT, não sendo capazes de distinguir entre infecção e doença, porém apresentam maior especificidade.²⁴

Dessa forma, o MS recomenda que o diagnóstico da tuberculose pulmonar em crianças e em adolescentes (sem confirmação microbiológica) seja realizado com base no sistema de pontuação ou escore, validado em nosso meio (Quadro 3).³ Este sistema independe de dados bacteriológicos ou histopatológicos para definição do diagnóstico, atribuindo pontuação a aspectos do quadro clínico-radiológico, estado nutricional, contato com bacilífero e teste tuberculínico.²⁵

O método do escore de pontos deve ser utilizado para auxiliar, sobretudo, o diagnóstico de TB em serviços de baixa complexidade, principalmente na atenção primária ambulatorial.³ Sua interpretação é baseada na soma de pontos obtidas através dos critérios clínico-epidemiológicos, sendo maior ou igual a 40 pontos o diagnóstico muito provável, estando indicado início do tratamento, entre 30 e 35 pontos, diagnóstico possível, sendo indicativo de tuberculose e portanto, orienta-se iniciar o tratamento a critério médico. Crianças que somarem menos de 25 pontos, devem prosseguir investigação de outros diagnósticos diferenciais.²⁶

Quadro 3 - Diagnóstico da tuberculose pulmonar em crianças por escore de pontos

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	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	Próximo, nos últimos 2 anos	PT entre 5-9mm 5 pontos PT ≥10mm	Desnutrição grave (peso < percentil 10)
15 pontos	15 pontos	10 pontos	10 pontos	5 pontos
Assintomático ou com sintomas há menos de 2 semanas	Condensação ou infiltrado de qualquer tipo por menos de 2 semanas	Ocasional ou negativo	PT < 5 mm	Peso ≥ percentil 10
0 ponto	5 pontos			
Infecção respiratória com melhora após uso de antibióticos para germes comuns ou sem antibióticos	Radiografia normal			
- 10 pontos	- 5 pontos	0 ponto	0 ponto	0 ponto

Fonte: Brasil, MS, 2018 (Adaptado de Sant'Anna et al., 2006.²¹)

2.3.2 Outros métodos complementares de diagnóstico

A dificuldade do isolamento bacteriológico na criança não se dá apenas pelo fato de a doença ser paucibacilar, mas também pela dificuldade na coleta de espécimes respiratórios de forma adequada, devendo a pesquisa do *Mycobacterium tuberculosis* sempre ser tentada através do exame de escarro nas crianças capazes de expectorar e o lavado gástrico alternativa em crianças menores.^{3, 26}

O lavado gástrico continua sendo a forma mais comum de se obter amostras respiratórias em crianças pequenas, sobretudo nas menores de 5 anos, sendo preconizadas duas coletas em dias subsequentes.³

Geralmente requer internação hospitalar pois necessita de jejum e preparo adequado ao acordar pela manhã, porém, pode ser realizado por profissional experiente, também a nível ambulatorial. Deve ser realizado em locais onde a cultura *M. tuberculosis* esteja disponível, podendo também ser aplicado o Teste Rápido Molecular (TRM-TB), com uma sensibilidade geral de 20 a 40%.^{3,21} A falta de padronização e as inconsistências apresentadas entre os protocolos atuais para coleta de lavado gástrico são fatores limitantes da técnica.²⁷

Outros espécimes podem ser obtidos em situações especiais, mas não aumentam a positividade bacteriológica. Dentre as alternativas possíveis estão o lavado bronco-alveolar, o swab laríngeo, o escarro induzido e o aspirado nasofaríngeo.²¹

A probabilidade de se alcançar confirmação bacteriológica depende da extensão da doença e do tipo de espécime coletado, a combinação de espécimes propicia um rendimento maior. Tal confirmação deve ser sempre tentada nos casos em que haja dúvida diagnóstica, embora não deva retardar o início do tratamento.²⁴

2.3.3 Formas clínicas extrapulmonares de TB em crianças

A TB extrapulmonar representa cerca de 20% dos casos da doença na infância, sendo as principais formas a ganglionar e a meníngea. A primeira cursa com aumento subagudo, indolor e assimétrico das cadeias cervicais anterior e posterior, além de supraclavicular. Pode haver flutuação e/ou fistulização espontânea e o diagnóstico é realizado através de exames bacteriológicos e histopatológicos por meio de aspirado por agulha e/ou ressecção ganglionar.³

A TB meningoencefálica, sob a forma de meningite basal exsudativa é a apresentação clínica mais comum e é mais frequente em crianças abaixo de seis anos de idade.³

A meningoencefalite por TB, pode ser subaguda ou crônica, cursando com cefaleia holocraniana, irritabilidade, alterações de comportamento, sonolência, anorexia, vômitos e dor abdominal associados à febre, fotofobia e rigidez de nuca com duração maior que duas semanas na primeira forma.²¹

A forma crônica, geralmente cursa com cefaleia em tempo superior a quatro semanas, sendo o acometimento de pares cranianos posterior, levando a suspeição diagnóstica. Importante ressaltar que há acometimento pulmonar concomitante em até 59% dos casos.³

Os pacientes, podem evoluir, ainda, com aparecimento de sinais focais por acometimento de pares cranianos (II, III, IV, VI e VII) ou relacionados à síndromes isquêmicas locais, além de sinais de hipertensão intracraniana.³

Pode ocorrer ainda a forma localizada de TB no sistema nervoso central (SNC), com formação de tuberculomas. Em crianças infectadas pelo HIV os sintomas não são clássicos, sem a clínica característica resultante de processo expansivo intracraniano e sinais e sintomas de hipertensão intracraniana.³

Outra forma extrapulmonar de tuberculose comum em crianças é a óssea, sendo responsável por 10-20% das lesões extrapulmonares na faixa etária pediátrica. Os principais sítios acometidos são a coluna vertebral, articulações coxofemoral e do joelho.^{3, 25}

A TB da coluna, chamada de Mal de Pott, é responsável por cerca de 50% de todos os casos de TB óssea, atingindo mais comumente a coluna torácica baixa e lombar, apresentando-se sob a forma de tríade clínica: dor lombar, dor à palpação local e sudorese noturna.^{3, 25}

Há ainda outras formas de TB extrapulmonar, como a pleural, mais comum em adultos jovens, podendo acometer adolescentes e a pericárdica, menos frequente.^{3, 20}

2.4 Tuberculose na infância – epidemia silenciosa e oportunidades perdidas para o diagnóstico

No contexto da TB em crianças e adolescentes, garantir profilaxia, diagnóstico e tratamento para todos reflete ações intersetoriais essenciais. Prevenir a tuberculose e abordar os seus impactos a longo prazo nas crianças, adolescentes e famílias estão estreitamente ligados a outras áreas da saúde e reforços dos sistemas de saúde, à aprendizagem e desenvolvimento, à erradicação da pobreza e à fome e à promoção de uma abordagem à saúde baseada nos direitos.^{28,29}

Nesse sentido, os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) visam “garantir que todos os seres humanos possam realizar seu potencial em dignidade e igualdade em um ambiente saudável”. Garantir vidas saudáveis e bem-estar para todos em todas as idades exige equidade e impacto a nível nacional, incluindo alcançar cobertura universal de saúde e minimizar epidemias, bem como ação e colaboração entre setores.³⁰

A saúde, proteção e nutrição das crianças são bases da cultura social e familiar em todo o mundo. Porém, quando a tuberculose ocorre em uma casa, esses pilares são afetados. A doença é normalmente introduzida sem o conhecimento de um adolescente ou adulto, e muitas vezes se dissemina silenciosamente e não é identificada nas crianças mais jovens e vulneráveis, colocando sua saúde, e vidas, em risco. Como resultado, quase 650 crianças morrem de tuberculose todos os dias, 80% delas antes de completar cinco anos.²

Em novembro de 2017, mais de 70 Ministros da Saúde e quase 50 outros representantes nacionais de alto nível adotaram a Declaração de Moscou sobre o Fim da TB. Tal documento, reconheceu a vulnerabilidade de mulheres e crianças às conseqüências da TB devido a desigualdades sociais e de saúde relacionadas a gênero e idade. Compromissos foram feitos para priorizar grupos e populações de alto risco em situações vulneráveis, incluindo mulheres e crianças, como um passo crítico para a eliminação da TB.³¹⁻³²

A Reunião de Alto Nível da Assembléia Geral das Nações Unidas sobre a Tuberculose, realizada em 26 de setembro de 2018, apresentou uma oportunidade crítica para mobilizar ainda mais a vontade política e os recursos necessários para realizar as ações a nível mundial, visando prevenir e combater a tuberculose entre crianças e adolescentes. Os principais compromissos dessa reunião consistiram em:

- 1) Fornecer diagnóstico e tratamento com o objetivo de tratar com sucesso 3,5 milhões de crianças com tuberculose e 115 mil crianças com tuberculose resistente a medicamentos de 2018 a 2022;
- 2) Prevenir a tuberculose para aqueles com maior risco de ficar doente através de uma rápida expansão do acesso a testes para infecção por TB e fornecimento de tratamento preventivo, com foco em países de alta carga, de modo que pelo menos 30 milhões de pessoas, incluindo 4 milhões de crianças menores de cinco anos de idade, 20 milhões de outros contatos domiciliares de pessoas afetadas pela tuberculose e 6 milhões de pessoas vivendo com o HIV/aids recebam tratamento preventivo até 2022;
- 3) Promover o acesso equitativo a formulações de medicamentos favoráveis às crianças, a fim de otimizar a prevenção e o tratamento de tuberculose sensível e resistente a medicamentos entre crianças;
- 4) Comprometer-se a encontrar as pessoas com tuberculose e integrar mais plenamente os esforços de TB em todos os serviços de saúde relevantes

para aumentar o acesso aos serviços de TB, reconhecendo que alcançar indivíduos adultos não detectados e não tratados é uma parte crítica da solução.⁸

Tendo em vista os compromissos da Reunião de Alto Nível da Assembleia Geral das Nações Unidas, buscar as oportunidades perdidas para o diagnóstico precoce da TB a nível mundial é de fundamental relevância. Nesse sentido, esse termo, do inglês, *missed opportunities*, vem sendo utilizado para se referir a falhas que causam potencial incapacidade de fazer diagnósticos clínicos oportunos e precisos.²⁸⁻²⁹

Mundialmente, há poucos estudos que abordam o conceito de oportunidades perdidas para o diagnóstico da TB na infância. Nos Estados Unidos (EUA), pesquisa realizada em Cuyahoga, Ohio, com 126 crianças, determinou a proporção e as características das crianças com oportunidades perdidas de prevenção e diagnóstico precoce da TB, sendo que as principais falhas centravam-se na investigação do contato e prescrição da terapia preventiva e/ou não adesão à terapia.³³

Nesse contexto, a nível internacional, algumas ferramentas tem sido criadas e testadas em adultos para evitar atrasos de diagnósticos de TB. Como exemplo, pode ser citada, a ferramenta de Revisão de Desempenho Baseada em Processos (TB-PBPR), parte de um estudo piloto aplicado em quatro hospitais, três na África do Sul e um no Reino Unido.²⁸

A TB-PBPR constitui-se em estratégia de ensino na qual foram revisados retrospectivamente os prontuários de pacientes com diagnóstico de TB que evoluíram para óbito para avaliar 14 ações clínicas cruciais que, se realizadas, minimizariam o número de diagnósticos perdidos e, poderiam, a longo prazo, ser extrapoladas para todas as faixas etárias da doença. Os resultados mostraram que houve oportunidades perdidas para o diagnóstico sobretudo em atendimentos prévios com sintomas compatíveis nos meses anteriores a admissão final do paciente, com ações voltadas para identificação precoce desses pacientes.²⁸

No Brasil, os poucos trabalhos publicados acerca de oportunidades perdidas ou atraso no diagnóstico da TB, são, em sua maioria, pesquisas qualitativas, relatos ou série de casos. À exemplo, em 2018, foi publicado estudo exploratório e descritivo, realizado em dois municípios prioritários para as ações de controle da TB no Estado do Rio Grande do Norte, com o objetivo de conhecer os caminhos

percorridos por pessoas menores de 15 anos em busca do diagnóstico e tratamento da tuberculose.²⁸

Os resultados mostraram que os serviços de urgência e emergência foram a principal porta de entrada no sistema de saúde de crianças e adolescentes em busca do diagnóstico de TB, sendo este, realizado, sobretudo no setor de internação dos hospitais infantis, por meio de exames de imagem e especialistas (infectologistas pediátricos).²⁸

Outro estudo brasileiro, traçou o perfil clínico e epidemiológico de crianças com diagnóstico de TB admitidas em hospital terciário de São Paulo, demonstrando que apenas 30% delas iniciaram acompanhamento com até 4 semanas de história clínica, com as demais chegando a meses e até anos de história antes do diagnóstico, evidenciando a demora no início da investigação da TB pediátrica.³⁴

Além disso, outra coorte pediátrica de TB no Rio de Janeiro, mostrou uma taxa de hospitalização de 70% e um tempo médio de internação superior a 15 dias em mais da metade dos casos analisados, refletindo, sobretudo, o diagnóstico tardio da TB nessa faixa etária, colaborando para a elevação dos custos da TB sobre o Sistema Único de Saúde (SUS).³⁵

Dessa forma, a ampla prevenção da TB, detecção de casos e lacunas de tratamento observadas em crianças e adolescentes parece, não ser, principalmente, resultado de restrições tecnológicas ou políticas, mas persistem devido à falhas relativas a falta de integração entre os níveis de assistência em saúde, liderança e conscientização das autoridades.^{21, 31}

2.5 Racional e Justificativas

Existem várias etapas ao longo do percurso de uma criança desde a exposição a um adulto / adolescente com TB, a infecção por TB e por fim a progressão para doença tuberculosa ativa. Se as lacunas e obstáculos ao longo desse caminho forem abordados de forma consistente e sistemática, a transmissão da TB pode ser reduzida, a prevenção da infecção por TB pode ser expandida e as crianças com TB podem ser diagnosticadas precocemente com melhores resultados de tratamento. A consecução desse processo contínuo requer colaboração entre as áreas de serviço, práticas de disciplinas e setores, envolvimento da comunidade, bem como descentralização e integração da prestação de serviços no nível primário de atenção à saúde.⁸

A omissão da identificação de crianças e adolescentes infectados, seja na fase latente ou doença clínica, pode ocorrer em todos os níveis de atenção à saúde, constituindo-se em oportunidade perdida para o diagnóstico e instituição da quimioprofilaxia ou tratamento adequados. Como consequência, eleva-se o risco de progressão precoce para a doença, desenvolvimento de formas graves e disseminadas, bem como reativação na idade adulta, com impacto direto sobre a morbimortalidade, constituindo-se em grave problema de saúde pública.²¹

Considerando as dificuldades para o diagnóstico e a característica paucibacilar da doença na faixa etária pediátrica, somados a escassez de dados na literatura sobre o manejo, incidência e medidas de controle da doença na infância, torna-se importante identificar as oportunidades perdidas mais frequentes para o diagnóstico da tuberculose na faixa etária pediátrica, as esferas e níveis do sistema de saúde em que ocorrem e seu impacto na evolução da doença.

O estudo trabalha com a hipótese de que falhas na identificação de crianças infectadas por *M. tuberculosis* podem ocorrer em todos os níveis de atenção à saúde. Estas falhas constituem oportunidades perdidas para o diagnóstico e início do tratamento da doença e podem contribuir para o desenvolvimento de formas graves e disseminadas, com impacto direto sobre a morbimortalidade.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Descrever as formas clínicas e evolutivas e identificar as oportunidades perdidas para o diagnóstico precoce da tuberculose em crianças e adolescentes assistidos em centro de referência terciário.

3.2 Objetivos Específicos

1. Descrever a proporção de casos extrapulmonares e pulmonares na casuística estudada;
2. Descrever a proporção de casos com confirmação microbiológica e clínico epidemiológica;
3. Aplicar o critério de pontos da OMS para o diagnóstico de TB pulmonar nos pacientes com confirmação laboratorial;
4. Identificar a proporção de casos que evoluíram para forma grave;
5. Descrever a proporção de casos em que houve oportunidade perdida para o diagnóstico precoce;
6. Descrever fatores clínicos e epidemiológicos associados a oportunidade perdida para o diagnóstico precoce.

4 METODOLOGIA

4.1 Local de estudo

O estudo foi realizado no Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira – Fundação Oswaldo Cruz (IFF – Fiocruz) e no laboratório de Epidemiologia e Sistemática Molecular do IOC – Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasil. O IFF é considerado centro de referência de doenças infecciosas pediátricas, e, como parte da Fundação Oswaldo Cruz e vinculado ao Ministério da Saúde, tem importante papel na assistência e pesquisa em Saúde Pública.

4.2 População de estudo e critérios de exclusão

A população de estudo consistem em crianças e adolescentes, menores de 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de tuberculose, atendidos nos setores ambulatoriais ou de internação do IFF-Fiocruz, durante o período de 2009 a 2018. Os pacientes foram identificados através da lista de dispensação de medicamentos para tratamento da tuberculose fornecida pelo serviço de Farmácia do IFF-Fiocruz. Foram excluídos da análise pacientes cujo prontuário apresentava dados incompletos referentes à história clínica e epidemiológica e pacientes que iniciaram tratamento para TB, porém tiveram diagnóstico modificado após e, portanto, excluída a TB doença.

4.3 Diagnóstico de tuberculose

O diagnóstico de tuberculose na população de estudo foi estabelecido através de:

1. Confirmação micobacteriológica - cultura para *M. tuberculosis* em meio de Lowenstein-Jensen/Ogawa-Kudoh e/ou teste molecular GeneXpert® e/ou baciloscopia positivos em espécimes clínicos (amostras de escarro, lavado gástrico [LG], lavado broncoalveolar [LBA], líquido pleural, líquor ou sangue) e/ou;
2. Exame histopatológico demonstrando necrose caseosa em pacientes com critérios clínicos/epidemiológicos compatíveis com TB e/ou;

3. Sistema de escore validado no Brasil, com pontuação maior ou igual a 30 pontos para a forma pulmonar ou critérios clínicos, radiográficos e epidemiológicos compatíveis nas formas extrapulmonares. Só foram incluídos no estudo os paciente que mantiveram tratamento para TB após suspeita diagnóstica e não receberam outros diagnóstico diferencial em outra ocasião para os sintomas apresentados.

Nos pacientes com diagnóstico de TB em que houve confirmação laboratorial, foi calculado o escore de pontos do Ministério da Saúde (MS) para comparação, quando possível, baseado em dados contidos no prontuário.

4.4 Fonte e coleta de dados

Os dados do projeto foram oriundos de informações contidas em prontuário médico, incluindo admissão e evoluções multiprofissionais, exames laboratoriais e de imagem, bem como ficha de notificação/investigação de tuberculose do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Como recurso na coleta e anexo dos dados, foi utilizada ficha específica de coleta contendo as variáveis analisadas (Apêndice A).

4.5 Desenho do estudo, variáveis e análise de dados

Estudo descritivo, tipo série de casos, no qual foi traçado o perfil clínico-epidemiológico da casuística através da análise e descrição de variáveis categóricas e numéricas, relacionando-as com as oportunidades perdidas para o diagnóstico precoce da tuberculose e evolução clínica (grave/não-grave) (Quadro 4). Para confecção do banco de dados e análise, foi utilizado o programa Epi Info™, versão 7.2.3.1. Foram calculadas as frequências das variáveis e desvio-padrão.

Com o objetivo de verificar a relação entre variáveis clínico-epidemiológicas e as oportunidades perdidas para o diagnóstico precoce, assim como a evolução para gravidade, foram calculadas medidas de associação, utilizando o risco relativo. A significância estatística das associações foi calculada através do teste qui-quadrado.

Quadro 4 – Variáveis do estudo e categorização

Variáveis	Categoria das variáveis
Sexo	Feminino Masculino
Comorbidades	Sim – HIV/AIDS, imunodeficiência primária (IDP), fibrose cística, outras doenças pulmonares, desnutrição, doença neurológica, outras Não
Status vacinal para BCG	Sim Não Desconhecido
Sintomatologia	Não categorizada
Forma clínica	Pulmonar Extrapulmonar – Mediastinal, pleural, óssea, SNC, disseminada Ambas
Método diagnóstico	Laboratorial - bacteriológico, histopatológico Clínico-epidemiológico
Evolução grave	Sim Não
Oportunidades perdidas para o diagnóstico precoce	1. Falha no rastreio do exposto 2. Falha na instituição/adesão a quimioprofilaxia 3. Falha no diagnóstico prévio com sintomas compatíveis
Idade	Faixa etária: 1- <10 anos Subgrupos: 1.1 - 0-2 anos 1.2 - 2-5 anos 1.3 - 6-9 anos 2- >=10 anos
Tempo de internação	Dias
Tempo entre início dos sintomas e diagnóstico	Dias

4.6 Definição das variáveis categóricas

4.6.1 Evolução grave

Foi definida como a presença de um ou mais critérios: tuberculose do SNC, tuberculose disseminada/miliar, tuberculose mediastinal grave (compressão de via aérea e/ou estruturas vasculares), tuberculose pulmonar grave (necessidade de intervenção cirúrgica e/ou ventilação mecânica [VM]), mal de Pott, necessidade de terapia intensiva e óbito.

4.6.2 Oportunidade perdida para o diagnóstico

Foi definida como oportunidade perdida para o diagnóstico a omissão na identificação de crianças infectadas na fase clínica e/ou latente da doença, utilizando os seguintes critérios:

1. Falha de rastreio dos contatos, após exposição a um caso de TB ativo, com especificação do número de expostos, número de investigados após exposição, grau de parentesco com o caso de TB ativo, local de moradia do caso de TB ativo;
2. Falha na instituição e/ou adesão à quimioprofilaxia (tratamento de ILTB), com especificação do número de pacientes com tratamento prévio para ILTB e desfecho do tratamento (regular/irregular);
3. Falha no diagnóstico de pacientes com sintomas compatíveis com TB que haviam procurado outra unidade de saúde antes da admissão no IFF-Fiocruz, com especificação do número de atendimentos prévios e local de atendimento.

4.7 Considerações éticas

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF – Fiocruz), CAAE 87052518.3.0000.5269, número do parecer 3.292.070 e encontra-

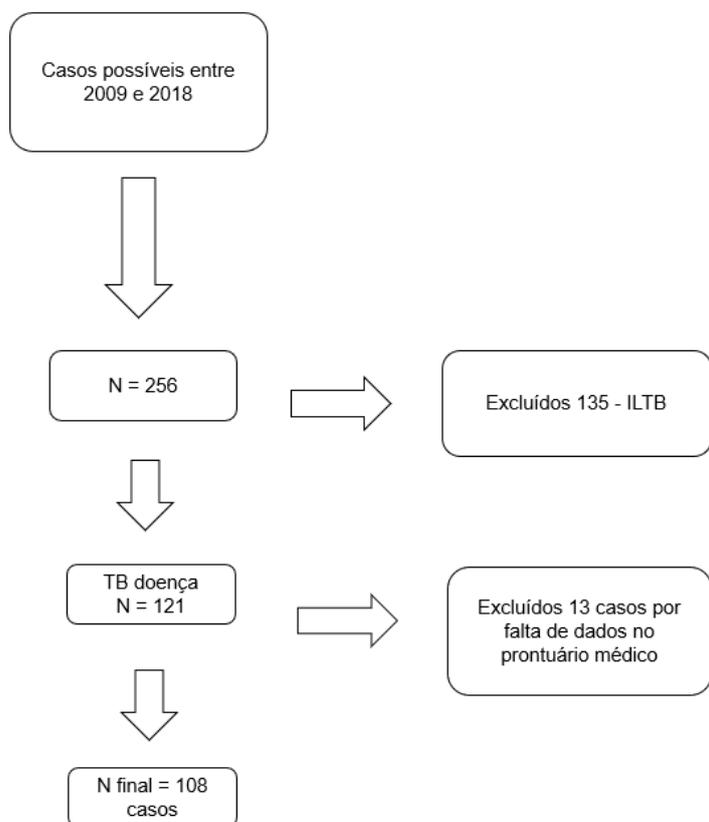
se em consonância com a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (Anexo A).

5 RESULTADOS

5.1 Fluxograma de seleção da amostra

Foi realizado o levantamento dos casos de tuberculose e ILTB acompanhados no Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF – Fiocruz) no período de 2009-2018, com um número total de 256 casos. Destes, 121 receberam tratamento para tuberculose doença e 135 para infecção latente, representando 47,3% e 53,7% dos casos, respectivamente. Dos 121 casos diagnosticados com tuberculose doença, 13 foram excluídos da análise por falta de dados, totalizando uma casuística final de 108 casos (Figura 9).

Figura 9 – Proporção de casos de ILBT e TB doença entre os anos de 2009 e 2018 acompanhados no IFF-FIOCRUZ e casuística final



Legenda: N – Número

5.2 Perfil sócio-epidemiológico da população de estudo

Dos 108 casos descritos, houve ligeiro predomínio pelo sexo masculino, representando 54,6% dos casos. Em relação a faixa etária, a idade mínima foi de 3 meses e a máxima de 212 meses (17 anos e 8 meses), com uma média de 80,3 meses e mediana de 68 meses (5 anos e 8 meses). Quando analisados por grupo etário, houve predomínio dos menores de 10 anos, com 74 casos, correspondendo a 68,5%, com destaque para os menores de 5 anos, com aproximadamente metade do total, 47,2% (Tabela 1).

Tabela 1 - Tabela descritiva das frequências das variáveis sócio-epidemiológicas de crianças e adolescentes diagnosticados com TB no IFF-Fiocruz entre 2009 e 2018.

TB doença			
Variáveis	Categorização	Nº	%
Sexo	Feminino	49	45,4
	Masculino	59	54,6
Idade	A - <10 anos	74	68,5
	a.1 - 0-2 anos	27	25,0
	a.2 - 2-5 anos	24	22,2
	a.3 - 6-9 anos	23	21,3
	B- >= 10 anos	34	31,5

Legenda: Nº - número total; % - Porcentagem.

5.3 Comorbidades

A maioria dos casos 84 (78%), não apresentava comorbidades. Das 24 crianças com doenças associadas, a comorbidade mais frequente foi a infecção pelo HIV/AIDS, presente em 15 (62,5%) casos.

A maioria dos pacientes com infecção pelo HIV/AIDS possuía este diagnóstico antes de adoecer por tuberculose, porém uma porcentagem significativa, 40%, foram testados e tiveram a infecção pelo HIV confirmada apenas após o diagnóstico de TB. A testagem para o HIV não foi efetivada em toda a amostra, os dados relativos ao perfil de comorbidades da população estudada e realização de teste anti-HIV são apresentados na tabela 2.

Tabela 2 – Tabela descritiva da frequência geral e específica de comorbidades e dados acerca de testagem anti-HIV de crianças e adolescentes diagnosticados com TB no IFF-Fiocruz entre 2009 e 2018.

TB doença			
Variável	Categorização	Nº	%
Comorbidades	1. Sim	24	22,2
	1.1 HIV/AIDS	15	62,5
	1.1.1 Prévio a TB	6	60,0*
	1.1.2 Pós-TB	9	40,0*
	1.2 Desnutrição	2	8,3
	1.3 Fibrose cística	1	4,2
	1.4 IDP	1	4,2
	1.5 Doenças neurológicas	1	4,2
	1.6 Outras doenças pulmonares	1	4,2
	1.7 Outras	3	2,4
	2. Não	84	77,8
Teste anti-HIV	3. Positivo	15	13,9
	4. Negativo	56	51,9
	5. Não testado	28	25,9
	6. S/I	9	8,3

Legenda: Nº - número total; % - Porcentagem; * Percentual relativo ao número total de de pacientes com HIV/AIDS; S/I – sem informação

5.4 Status vacinal para BCG

No que diz respeito ao perfil de imunização com BCG, em 22 (20,4%) dos casos não havia relato da vacina. Em relação a descrição de presença de cicatriz, esta foi realizada em apenas 8,3% dos pacientes vacinados (Tabela 3).

Tabela 3 - Tabela descritiva da frequência relativa ao perfil de imunização com BCG e cicatriz vacinal de crianças e adolescentes diagnosticados com TB no IFF-Fiocruz entre 2009 e 2018.

BCG					
Vacina	Nº	%	Cicatriz	Nº	%
Sim	85	78,7	Sim	9	8,3
Não	1	0,9	Não	0	0,0
Sem relato	22	20,4	Sem relato	99	91,7

Legenda Nº - número total; % - Porcentagem.

5.5 Formas clínicas

As formas clínicas pulmonares e extrapulmonares tiveram frequências semelhantes, com 44,4 e 41,7% dos casos, respectivamente. Alguns pacientes apresentaram ambas as formas clínicas, correspondendo a 13,9% dos casos. Das formas extrapulmonares, a mais frequente foi a ganglionar periférica com, seguida das formas pleural, mediastinal e meningoencefálica, com frequências semelhantes.

O restante dos casos foi representado pelas formas disseminada, óssea e outras em menor frequência. A idade média das crianças por forma clínica, foi maior na forma extrapulmonar pleural, com 118 meses e foi menor na forma mediastinal, com 46 meses. Nos pacientes com TB pulmonar e diagnóstico através de escore de pontos do MS, 57,4% obteve pontuação maior ou igual a 40 pontos e o restante entre 30-35 pontos.

Alguns pacientes apresentaram mais de uma categoria dentro da mesma forma clínica, justificando porcentagem total maior que cem para essa variável (Tabela 4).

Tabela 4 - Tabela descritiva das frequências da variável forma clínica e subcategorias de crianças e adolescentes diagnosticados com TB no IFF-Fiocruz entre 2009 e 2018.

Formas clínicas			
Forma clínica	Subcategorias	Nº	%
Pulmonar	Padrão não miliar	45	41,7
	Padrão miliar	3	2,7
	Total	48	44,4
Extrapulmonar	Ganglionar periférica	22	20,4
	Pleural	13	12,0
	Mediastinal	12	11,1
	SNC	12	11,1
	Disseminada	4	3,7
	Óssea	3	2,8
	Outras	2	1,9
	Total	45	41,7
Ambas	Total	15	13,9

Legenda Nº - número total; % - Porcentagem.

5.6 Sintomatologia clínica

Em relação a sintomatologia clínica, o sintoma mais frequentemente relatado foi a febre, em 80 (74,1%) casos, seguido de tosse, emagrecimento, aumento de gânglios, adinamia, dor torácica e sudorese, conforme as frequências descritas na tabela 5. A maioria dos pacientes apresentou mais um sinal/sintoma clínico, justificando porcentagem total maior que cem para essa variável.

Tabela 5 - Tabela descritiva das frequências de sinais e sintomas clínicos apresentados por crianças e adolescentes diagnosticados com TB no IFF-Fiocruz entre 2009 e 2018.

Sinais e sintomas clínicos		
	Nº	%
Febre	80	74,1
Tosse	62	57,4
Emagrecimento	32	29,6
Linfonodomegalia	22	20,4
Adinamia	21	19,4
Dor torácica	10	9,3
Sudorese	2	1,9
Outros	23	21,3

Legenda: Nº - número total; % - Porcentagem.

5.7 Diagnóstico de TB na casuística

5.7.1 Método diagnóstico

No que diz respeito ao método utilizado para o diagnóstico, em aproximadamente metade dos casos houve confirmação laboratorial 52 (48,1%), com predomínio do diagnóstico bacteriológico, seguido do histopatológico. No restante dos casos, 56 (51,8%), o diagnóstico foi feito através do escore de pontos do MS nas formas pulmonares ou história clínico-epidemiológica compatível nas formas extrapulmonares. No subgrupo de pacientes com confirmação bacteriológica, o teste laboratorial mais frequente utilizado para confirmação foi a cultura, com 26 (72,2%) casos, seguido do BAAR e em menor frequência o teste molecular (Gene Xpert®). Em alguns pacientes foi utilizado mais de um teste laboratorial para confirmação, justificando uma porcentagem total maior que cem para essa variável.

Nos pacientes com TB pulmonar e diagnóstico através de escore de pontos do MS, 57,1% obteve pontuação maior ou igual a 40 pontos e o restante entre 30-35 pontos. No grupo com confirmação bacteriológica, o escore de pontos pôde ser aplicado em 21 dos 36 casos (58,3%). Nesse grupo, apenas 4,8% dos casos de TB

pulmonar, obtiveram pontuação menor do que 30 pontos, sendo 33,3% entre 30-35 pontos e 61,9% maior ou igual a 40 pontos. Quando analisados por grupo etário, o método diagnóstico utilizado segue proporções semelhantes à casuística geral, com confirmação laboratorial em 45,9% dos pacientes menores de 10 anos e 52,9% nos pacientes com idade maior ou igual a 10 anos (Tabela 6).

Tabela 6 - Tabela descritiva das frequências das variáveis método diagnóstico com aplicação do critério de pontos do MS em um subgrupo de crianças e adolescentes com diagnóstico bacteriológico e clínico-epidemiológico de TB no IFF-Fiocruz entre 2009 e 2018.

Diagnóstico de TB							
Variável	Categorização	Nº (%)	< 10 anos Nº (%)	≥ 10 anos Nº (%)	<30 pontos Nº (%)	30-35 pontos Nº (%)	≥40 pontos Nº (%)
Método diagnóstico	1. Laboratorial	52 (48,1)	34 (45,9)	18 (52,9)	-	-	-
	1.1 Bacteriológico	36 (33,3)	22 (29,7)	14 (41,2)	1 (4,8)*	7 (33,3)*	13(61,9)*
	1.1.1 BAAR	21 (58,3)***	-	-	-	-	-
	1.1.2 TRM-TB	7 (19,4)***	-	-	-	-	-
	1.1.3 Cultura	26 (72,2)***	-	-	-	-	-
	1.2 Histopatológico	16 (14,8)	12 (16,2)	4 (11,7)	-	-	-
	2. Clínico-epidemiológico	56 (51,9)	40 (54,1)	16 (47,1)	0	21 (42,9)**	28 (57,1)**

Legenda: Nº - número total; % - Porcentagem; *Porcentagens referentes ao número de casos com diagnóstico bacteriológico em que o escore de pontos pôde ser aplicado n total =21; ** Porcentagens referentes ao número de casos com diagnóstico clínico-epidemiológico em que o escore de pontos pôde ser aplicado n total=49; ***Porcentagens referentes ao número de casos com diagnóstico bacteriológico subcategorizado pelo teste molecular n total=36

5.7.2 Espécime clínico

Nos pacientes com confirmação laboratorial bacteriológica, os principais espécimes clínicos coletados foram o lavado gástrico em 36,1% dos pacientes, escarro, em 21,2% e material de biópsia em 14,8% dos casos, seguido do líquido, lavado broncoalveolar e líquido pleural em menores proporções. Em relação ao índice de positividade dos espécimes, o escarro obteve mais resultados positivos em 56,5% das coletas (Tabela 7).

Tabela 7 - Tabela descritiva das frequências de coleta dos espécimes clínicos e índice de positividade por espécime em crianças e adolescentes com diagnóstico de TB no IFF-Fiocruz entre 2009 e 2018.

Índice de positividade por espécime clínico			
	Nº total	% da casuística	Positivo Nº (%)
LG	39	36,1	12 (30,8)
Escarro	23	21,2	13 (56,5)
Biópsia	16	14,8	8 (50,0)
LCR	9	8,3	1 (11,1)
LBA	8	7,4	1 (12,5)
LP	2	1,9	0 (0)
Outros	5	4,6	2 (40,0)

Legenda: Nº - número total; % - Porcentagem.

5.8 Evolução clínica

Em relação a evolução clínica dos pacientes, a maioria necessitou de internação hospitalar, com um total de 81,5% dos casos. Destes, 15,9%, necessitaram de internação em Centro de Terapia Intensiva (CTI), conforme a tabela 8. O tempo médio de internação hospitalar foi de 24 dias (+-19,9).

No que condiz a gravidade dos casos, aproximadamente metade deles evoluiu de forma grave, correspondendo a 52 (48,1%) dos casos. Deste subgrupo, a categoria mais frequente foi a pulmonar grave, seguida da internação em CTI, infecção do SNC e mediastinal grave. Em menores proporções seguiram a infecção óssea, forma disseminada e óbito. Alguns pacientes apresentaram evolução para mais de uma categoria de forma grave, totalizando uma porcentagem maior que 48,2% quando subcategorizados. (Tabela 8)

Tabela 8 - Tabela descritiva da evolução clínica e frequências das categorias internação hospitalar e evolução grave (com subcategorização) em crianças e adolescentes com diagnóstico de TB no IFF-Fiocruz entre 2009 e 2018.

Evolução clínica			
Variável	Categorização	Nº	%
Internação hospitalar	1. Sim	88	81,5
	1.1 Enfermaria	74	84,1
	1.2 CTI	14	15,9
	2. Não	20	18,5
Evolução grave	1. Não	56	51,8
	2. Sim	52	48,2
	2.1 Pulmonar grave	17	15,7
	2.2 Internação em CTI	13	12,0
	2.3 Infecção SNC	11	10,2
	2.4 Mediastinal grave	10	9,3
	2.5 Disseminada	4	3,7
	2.6 Óssea	3	2,7
	2.7 Óbito	1	0,9

Legenda: Nº - número total; % - Porcentagem.

5.9 Oportunidades perdidas para o diagnóstico precoce

Em relação as oportunidades perdidas para o diagnóstico precoce da TB na casuística, em 83,3% dos pacientes, pelo menos uma oportunidade perdida foi identificada. Deste subgrupo, a categoria de oportunidade perdida mais frequente, foi a falha no diagnóstico prévio com sintomas compatíveis, correspondendo a 64,8 % dos casos, seguido da falha no rastreio do exposto e, em menor proporção, a falha na instituição/adesão ao tratamento de ILBT. Alguns pacientes apresentaram mais de uma subcategoria de oportunidade perdida, justificando porcentagem total maior que 83,3%. O número médio de atendimentos prévios ao IFF-Fiocruz na casuística geral foi de 2,5 (+2,4). No grupo em que houve falha no diagnóstico prévio com sintomas compatíveis, a média de atendimentos prévios foi de 3,3 (+2,5), não sendo possível calcular se houve diferença estatística em função no

número pequeno de observações. No geral (casos totais), os pacientes procuraram com maior frequência hospitais gerais e UPA antes da admissão no IFF (Tabela 9).

No que condiz ao tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de TB, foi possível calculá-lo em 102 casos, sendo a média geral de 258,7 dias (8,6 meses). Quando analisado por subgrupos com e sem oportunidade perdida para o diagnóstico precoce, essa média foi maior no primeiro subgrupo, sendo nestes de 301,2 dias e naqueles sem oportunidade perdida de 46,3 dias, com uma diferença entre os grupos de 254,9 dias e p valor de 0,02, utilizando o test t de student (Tabela 9).

Tabela 9 - Tabela descritiva da frequência de oportunidades perdidas, suas categorias, locais de atendimento prévio e média de tempo entre o início dos sintomas e diagnóstico (nos grupos com e sem oportunidade perdida) em crianças e adolescentes com diagnóstico de TB no IFF-Fiocruz entre 2009 e 2018.

Oportunidades perdidas para o diagnóstico			
Oportunidade perdida	Nº (%) Total	Média de tempo (dias)	DP
1. Sim	90 (83,3)	301,2	999,6
1.1 Falha no diagnóstico prévio com sintomas compatíveis	70 (64,8)	-	-
1.2 Falha no rastreio do exposto	17 (47,8)	-	-
1.3 Falha na instituição/adesão ao tratamento de ILBT	8 (8,9)	-	-
2. Não	18 (16,7)	46,3	40,1
3. Local de atendimento prévio			
3.1 UBS	18 (16,7)	-	-
3.2 UPA	52 (48,2)	-	-
3.3 Hospital geral	54 (50)	-	-
3.4 Ambulatório geral	5 (4,6)	-	-
3.5 Consulta com especialista	3 (2,8)	-	-
3.6 Outros	1 (0,9)	-	-

Legenda: Nº - número total; % - Porcentagem; DP – desvio padrão

5.9.1 Falha no rastreio do exposto

Dos casos acompanhados no hospital de estudo, 55 (50,9%) tinham sabidamente contato com bacilíferos. A idade média dos expostos foi de 75 meses.

Destes 72,7% eram contatos intradomiciliares e 76,4% parentes, sendo mãe e/ou pai os mais frequentes. Dos pacientes expostos, a maioria não foi investigada após o diagnóstico do caso índice (Tabela 10).

Tabela 10 – Tabela descritiva das frequências das variáveis relacionadas a oportunidade perdida para o diagnóstico de TB categoria falha no rastreio do exposto: contato com bacilífero, investigação dos contatos, parentesco dos contatos, local de contato e idade média dos contatos em crianças e adolescentes com diagnóstico de TB no IFF-Fiocruz entre 2009 e 2018.

Falha no rastreio do exposto			
1. Contato com bacilífero	Nº	%	Idade média (meses)
1.1 Sim	55	49,1	75,0 (+59,4)
1.2 Não	53	50,9	85,6 (+59,8)
1.3 Sem relato	-	-	-
2. Investigação			
2.1 Sim	12	21,8	-
2.2 Não	43	78,2	-
2.3 Sem relato	-	-	-
3. Parentes			
3.1 Sim	42	76,4	-
Mãe/pai	24	57,1	-
Tio/tia	16	38,0	-
Avô/avó	4	9,5	-
Irmão/irmã	2	4,8	-
Outros	4	9,5	-
3.2 Não	10	10,2	-
3.3 Sem relato	3	5,4	-
4. Intradomiciliar			
4.1 Sim	40	72,7	-
4.2 Não	11	20,0	-
4.3 Sem relato	4	7,3	-

Legenda: Nº - número total; % - Porcentagem.

5.9.2 Falha na instituição/adesão a ILBT

Na casuística, apenas 5 crianças receberam tratamento para ILBT, correspondendo a 9,0% do grupo de expostos à bacilíferos. Destes, 60% tiveram adesão irregular ao tratamento.

5.9.3 Fatores clínico-epidemiológicos associados a oportunidade perdida para o diagnóstico precoce

5.9.3.1 Faixa etária

Quando avaliado por faixa etária, os pacientes menores de 10 anos tiveram uma probabilidade maior de oportunidade perdida quando comparados aos com idade maior ou igual a 10 anos, com um risco relativo de 1,26 (IC 1,003-1,593) e p valor de 0,01 (Tabela 11).

Tabela 11 – Tabela comparativa da variável oportunidade perdida nos grupos etários < 10 anos e ≥ 10 anos, RR, IC e p valor em crianças e adolescentes com diagnóstico de TB no IFF-Fiocruz entre 2009 e 2018.

Fatores associados a oportunidade perdida						
Faixa etária	Oportunidade perdida					
		Nº	%	RR	IC	p valor
	< 10 anos	66	89,2	1,26	1,00-1,59	0,01
>= 10 anos	24	70,6	1	-	-	

Legenda: Nº - número total; % - Porcentagem; risco relativo; IC – intervalo de confiança.

5.9.3.2 Evolução clínica

Pacientes com oportunidade perdida para o diagnóstico precoce tiveram um risco maior de evoluir para forma grave quando comparados ao grupo sem oportunidade perdida, com um risco relativo de 2,40 (IC 0,989-5,81) e p valor de 0,008 (Tabela 12).

Tabela 12 – Tabela comparativa da variável evolução grave nos grupos com e sem oportunidade perdida, RR, IC e p valor em crianças e adolescentes com diagnóstico de TB no IFF-Fiocruz entre 2009 e 2018.

Fatores associados a oportunidade perdida						
	Evolução grave					
		Nº	%	RR	IC	p valor
Oportunidade perdida	Sim	48	53,3	2,40	0,99- 5,82	0,008
	Não	4	22,2	1	-	-

Legenda: Nº - número total; % - Porcentagem; RR – risco relativo; IC – intervalo de confiança.

6. DISCUSSÃO

Embora a TB seja uma doença evitável e curável, ela continua a impactar a vida e o desenvolvimento de milhões de crianças e adolescentes em todo mundo. Muitas das políticas e ferramentas necessárias para quebrar o contínuo ciclo de transmissão da doença já existem, porém precisam ser priorizadas, fortalecidas e totalmente implementadas para nos aproximar do fim da TB.⁸

Alguns estudos têm mostrado que as elevadas taxas de incidência e prevalência da TB são determinadas, não só pelas condições relacionadas à vulnerabilidade ao adoecimento, mas também da demora em realizar o diagnóstico da doença, constituindo-se em oportunidades perdidas e apresentação mais grave da doença, maior mortalidade e perpetuação da cadeia de transmissão.^{8, 30}

Nesse contexto, o papel da atenção primária na investigação dos contatos, identificação e tratamento da ILTB, sobretudo nos menores de 5 anos, é fator crucial para a prevenção da TB doença e evolução para formas graves, resultado de um diagnóstico tardio. A nível mundial, a investigação de contatos não é rotineiramente implementada em escala na maioria dos países com alto ônus da TB, e geralmente é restrito a processos passivos, em vez de rastreamento ativo de contatos de pacientes infectados com TB.⁵

Levando em consideração a importância do diagnóstico precoce da doença na infância, tratamento oportuno e a vulnerabilidade desse grupo etário, é fundamental realizar trabalhos que visem identificar as oportunidades perdidas para o diagnóstico precoce da doença, os níveis de atenção na qual ocorrem e o perfil clínico-epidemiológico da TB na infância, visando melhorias e aperfeiçoamento das ações de vigilância da TB em crianças.^{8, 30}

Na casuística estudada, 47,3% dos pacientes receberam tratamento para tuberculose doença e 53,7% para infecção latente. Levando-se em consideração que trata-se de um hospital terciário e que, fundamentalmente, em consonância com o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCTB), o controle dos contatos, bem como identificação e tratamento da ILTB deva realizado pela Atenção Básica³, o fato de aproximadamente metade das crianças assistidas ao longo de dez anos serem acompanhadas para tratamento de infecção latente pode refletir a verticalização do acompanhamento da TB na infância e falta de integração entre os níveis de saúde.

Alguns autores ressaltam que a capacidade pediátrica referente à gestão da TB, geralmente é altamente centralizada nos níveis secundário ou terciário do sistema de saúde e gerenciado de uma maneira vertical e não integrada. Trabalhadores de saúde, especialmente aqueles no nível primário de atenção, muitas vezes têm pouca capacidade tecnológica de diagnosticar e gerenciar a TB na infância.^{8, 30, 31}

Em relação ao sexo, houve ligeiro predomínio pelo sexo masculino, com 54,6% dos casos. Globalmente, 64% dos casos de TB em 2017, ocorreram entre homens e meninos e 36% entre mulheres e meninas, com uma razão entre o sexo masculino e feminino (M:F), variando de 1,3 a 2,1⁵. Quando desagregado por idade, na faixa etária de 0 a 14 anos, essa razão é próxima a 1⁵, em consonância com os dados do trabalho, que mostraram uma razão M:F de 1,2. A mediana de idade foi de 60,8 meses (5 anos e 8 meses), faixa etária em torno da qual se concentram as principais ações voltadas para a TB na infância.⁸

Em relação ao perfil de comorbidades da população estudada, a grande maioria, 78% era previamente hígida. Das crianças com doenças preexistentes, a comorbidade mais frequente foi o HIV/AIDS. Sabe-se que a infecção pelo HIV aumenta a susceptibilidade à infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*, sendo, portanto, preconizado oferecer a testagem do HIV a todas as pessoas, independente da faixa etária, com a TB confirmada por exame bacteriológico (baciloscopia, TRM-TB ou cultura) ou definida por critério clínico.^{3, 36}

Nesse contexto, na casuística em questão, aproximadamente um quarto das crianças com diagnóstico de TB confirmado, não foram testadas para o HIV (22,8%). Dados específicos para a faixa etária pediátrica são escassos, porém, globalmente 60% dos pacientes com TB notificados tinham um resultado documentado do teste de HIV.⁵

Das crianças HIV positivas, 40% delas tiveram o diagnóstico da infecção pelo vírus com testagem após o diagnóstico da TB. Segundo o Panorama Epidemiológico da Coinfecção TB-HIV no Brasil de 2019, entre 2009 e 2017, ao analisar a diferença de datas entre o diagnóstico da TB e o diagnóstico do HIV, observou-se que, em cerca de 40% dos casos de coinfecção TB-HIV, o diagnóstico do HIV aconteceu devido à ocorrência da TB³⁷⁻³⁸, com igual porcentagem na casuística em questão e reforçando a importância da testagem de HIV para os casos de TB, também na faixa etária pediátrica.

No que diz respeito ao perfil de imunização com BCG na população de estudo, houve muitas lacunas em relação aos relatos nos prontuários analisados, sendo que em 20,4% dos casos não havia relato acerca da realização da vacina. Estudo com metodologia semelhante, realizado em São Paulo, citado anteriormente, também mostrou falta de informações sobre a BCG em porcentagem expressiva.³⁴ Considerando que a vacina previne as formas graves da TB e sua incorporação nos programas de imunização teve impacto na redução da mortalidade infantil por TB em países endêmicos, é de suma importância avaliar o perfil de imunização das crianças que internam com a doença, principalmente as que evoluem de forma grave.³

Em relação a cicatriz vacinal, na grande maioria dos casos, 91,7%, não havia relato da presença ou ausência de cicatriz. Nesse sentido, em 2018, durante reunião do Comitê Técnico Assessor de Imunizações (CTAI) com base no último *Position Paper* da OMS, foi estabelecido que as crianças que não apresentassem cicatriz vacinal após receberem uma dose da vacina (BCG) não precisariam ser revacinadas porque a ausência da cicatriz vacinal não significa redução da proteção contra a doença.³⁹

Considerando que a casuística foi assistida entre os anos de 2009 e 2018, antes de tal medida, nota-se, a pouca relevância dada aos profissionais de saúde em relação aos dados acerca de vacina e cobertura, dado alarmante por se tratar de medida pioneira para prevenção das formas graves de TB.^{3, 39}

As formas clínicas pulmonares e extrapulmonares tiveram frequências semelhantes, com 44,4 e 41,7% dos casos, respectivamente. Alguns pacientes apresentaram ambas as formas, correspondendo a 13,9% dos casos. Nesse sentido, na literatura, encontramos a forma extrapulmonar como sendo responsável por porcentagem significativamente menor da TB em crianças, em torno de 20%, corroborado por grandes coortes internacionais.⁴⁰

Levando-se em consideração a dificuldade do diagnóstico da TB na infância, sobretudo para as formas extrapulmonares que não dispõem de método diagnóstico baseado em escore de pontos, a necessidade de investigação exigindo exames mais complexos pode refletir o sobrediagnóstico dessa subpopulação em hospitais terciários no B e o subdiagnóstico geral em crianças sem acesso a esse nível de assistência.⁸

Das formas extrapulmonares, a mais frequente foi a ganglionar periférica, seguida das formas pleural, mediastinal e meningoencefálica com proporções

Semelhantes. As formas extrapulmonares mais comuns na infância são a ganglionar periférica e a meningoencefálica e a forma pleural em adultos jovens.^{3, 8} Na casuística, tal proporção se manteve, sendo a média de idade das crianças diagnosticadas com a forma pleural superior, de 118 meses e as outras formas extrapulmonares abaixo de 83 meses.

Em relação a sintomatologia clínica, os sintomas mais frequentes foram febre, e tosse, com 74,1 e 57,4%, respectivamente, seguidos de emagrecimento, aumento de gânglios, adinamia, dor torácica e sudorese, com proporções semelhantes às descritas em casuísticas pediátricas e dados do MS.^{3, 34, 40, 41} Importante ressaltar que tais sintomas podem ser confundidos com infecções próprias da infância, mas quando de forma persistente e progressiva, sobretudo a tosse e febre, são de grande valor diagnóstico.²¹

Nesse contexto, no que condiz ao método utilizado para o diagnóstico da TB nos casos estudados, houve proporções semelhantes entre o laboratorial, correspondendo a 48,1% (sendo destes 33,3% bacteriológico e 14,8% histopatológico) e por escore de pontos ou critério clínico-epidemiológico, com 51,9% dos casos.

Pelo fato de serem paucibacilíferos, a comprovação bacteriológica dos casos de TB na infância é menor que 20% na rotina, sendo a da casuística bem superior a esta.⁴² Tal proporcionalidade observada na população de estudo, pode refletir, mais uma vez, a capacidade de manejo da TB pediátrica altamente centralizada nos níveis secundário ou terciário do sistema de saúde e o fato do IFF ser um hospital de ensino e pesquisa, referência no diagnóstico de doenças infecciosas.

No grupo com confirmação bacteriológica, o escore de pontos do MS pôde ser aplicado em 58,3% dos casos. Neste subgrupo, foi observado que em 95,2% dos casos os pacientes somaram 30 pontos ou mais e destes, 61,9% obtiveram pontuação maior ou igual a 40. Tais dados além de corroborarem com a validade do escore, apontam para uma possível lacuna de diagnóstico, que poderia ter sido feito previamente a nível de atenção primária, sem exigência de tecnologias.

Atualmente, o sistema de pontuação do Ministério da Saúde do Brasil possui a maioria dos estudos que avaliam sua validade com sensibilidades e especificidades consistentemente altas, mesmo quando testado contra um padrão-ouro ligeiramente diferente, variando de critérios clínicos à confirmação bacteriológica por cultura.^{43, 44, 45}

Nos pacientes com confirmação laboratorial bacteriológica da casuística, o lavado gástrico foi o principal espécime clínico coletado, em 36,1% dos casos, seguido do escarro e material de biópsia. Esses dados reforçam a necessidade do emprego de métodos mais invasivos de coleta na faixa etária pediátrica, uma vez que crianças mais jovens são quase que incapazes de expectorar.^{21, 27} Ademais, levam custos adicionais ao fechamento do diagnóstico, uma vez que a criança ocupa um leito por, em média, três dias, sendo ressaltado pelo MS, a possibilidade de sua coleta ser realizada a nível ambulatorial.^{42, 46}

Em relação ao índice de positividade dos espécimes clínicos, o LG obteve índice inferior ao do escarro, 30,8% *versus* 56,5% respectivamente. Dados de revisão sistemática, mostram que devido a falta de padronização do método (LG), as taxas de sensibilidade são muito variáveis, entre 0-92,3% e geralmente apresentam índices de positividade inferiores ao escarro, como os dados encontrados no trabalho em questão.²⁷

Em relação ao teste laboratorial utilizado no subgrupo de pacientes com confirmação bacteriológica, o mais frequente foi a cultura em 72,2% dos casos, seguido do BAAR e em menor frequência do teste molecular (GeneXpert®), com 58,3 e 19,4%, respectivamente. Tendo em vista que a cultura é um método de elevada especificidade e sensibilidade no diagnóstico da TB, podendo aumentar em até 30% o diagnóstico bacteriológico da doença nos casos de TB pulmonar com baciloscopia negativa, os dados encontrados estão em consonância com a literatura, mostrando a superioridade de detecção em relação à baciloscopia.^{3, 42, 46}

No que diz respeito ao teste molecular, na casuística em questão, sua introdução foi mais tardia, no ano de 2015, tornando difícil a comparação em relação aos outros métodos. Atualmente, os dados mais recentes apontam para seu uso com cautela na faixa etária pediátrica, pela sensibilidade menor do que a apresentada em adultos (66% *versus* 90%) e resultados inferiores a cultura, apesar de resultados mais rápidos.^{3, 47}

Em relação as oportunidades perdidas para o diagnóstico precoce da doença, em 83,3% dos pacientes, pelo menos uma oportunidade perdida foi identificada, sendo a falha no diagnóstico prévio com sintomas compatíveis, a mais frequente, correspondendo a 64,8% deste subgrupo. No geral (casos totais), os pacientes procuraram com maior frequência hospitais gerais e UPAS, antes da admissão no IFF, com uma média de atendimentos prévios maior no subgrupo com oportunidades

perdidas em que houve falha no diagnóstico prévio comparado à casuística geral (3,3 *versus* 2,5).

Nesse contexto, cabe destacar, que no Brasil, as estratégias para a busca ativa dos sintomáticos respiratórios e casos suspeitos de tuberculose concentram-se nas diversas esferas de níveis de atenção à saúde, incluindo não só a Atenção Básica, como também hospitais gerais e emergências, devendo todo o profissional de saúde estar apto a identificá-los e realizar a coleta de escarro oportuna já no primeiro contato com o paciente.³

Ainda nesse âmbito, como citado anteriormente, novas estratégias vêm sendo desenvolvidas a fim de avaliar o controle da tuberculose, identificando falhas no processo de prevenção e diagnóstico precoce, como a ferramenta TB-PBPR, avaliando ações clínicas cruciais que, se realizadas, minimizariam a frequência de oportunidades perdidas para o diagnóstico, sobretudo em hospitais e serviços de emergência.²⁸

Os resultados desse estudo, apesar de voltado para adultos, mostraram resultados semelhantes aos casos estudados neste trabalho, como atendimentos no hospital ou ambulatórios nos 3 meses anteriores a admissão final do paciente, bem como o fato de muitos desses pacientes apresentarem sintomas típicos que deveriam levar os médicos a considerar a TB.²⁸

Ainda no que compete às oportunidades perdidas para o diagnóstico precoce da TB, o controle dos contatos é estratégia preconizada a nível mundial e nacional, devendo ser feita de forma ativa após o diagnóstico do caso índice, sobretudo nos menores de 5 anos, que possuem um risco maior de adoecimento.^{3, 8}

Metade dos casos estudados tinham sabidamente contato com bacilíferos. A idade média dos expostos foi de 75 meses (6,2 anos), sendo a maior parte contatos intradomiciliares (72,7%) e parentes de primeiro grau (76,4%), sobretudo mãe e pai, com proporções semelhantes observadas em outras casuísticas brasileiras.^{34, 35, 48} Dos pacientes expostos, a maioria não foi investigada após o diagnóstico do caso índice (78,2%).

Tais dados refletem a falta de consonância com as estratégias estabelecidas pelo PNCTB e Plano *Stop TB* a nível mundial, centradas no controle de contatos e no diagnóstico precoce da ILTB, impedindo a progressão para a doença, bem como para as formas graves.^{3, 8}

No que se refere ao tratamento da ILTB, pequena porcentagem das crianças expostas a bacilíferos receberam tratamento prévio para infecção latente e destes a

maioria apresentou adesão irregular ao tratamento. Sabe-se que o uso de isoniazida reduz o risco de adoecimento por TB ativa em 60 a 90%. Em 2018, um total de 349 487 crianças menores de 5 anos iniciaram tratamento preventivo da TB, com um aumento de 20% em relação a 2017, porém representando apenas 27% das aproximadamente 1,3 milhão de crianças estimadas como elegíveis para tratamento⁸, a semelhança da baixa frequência de tratamento encontrada na casuística.

Ainda no contexto de tratamento da ILTB, níveis mais altos de cobertura foram estimados em 15 países da Europa, 24 países das Américas (incluindo o Brasil) e 19 países da região mediterrânea oriental. A infecção latente não é de notificação compulsória e, portanto, os relatórios de dados permanecem não confiáveis e as interrupções na disponibilidade dos dados tornam difícil tirar conclusões sobre tendências.⁸

Em relação a evolução clínica da casuística estudada, a maioria necessitou de internação hospitalar, com um total de 81,5% dos casos, sendo o tempo médio de 24 dias (+19,9). Ademais, aproximadamente metade dos casos (48,2%) evoluiu de forma grave.

No que diz respeito a evolução da TB na infância, crianças pequenas correm maior risco de desenvolver formas graves da doença da TB (por exemplo, TB disseminada ou meningite) com risco aumentado de morte (especialmente crianças menores de 2 anos), sobretudo devido a imaturidade do sistema imunológico, com comportamento semelhante a crianças imunocomprometidas.^{6, 8, 49}

Os menores de 5 anos representam mais de 50% dos casos estimados de TB infantil e são os menos propensos a serem diagnosticados e tratados. Dados específicos que associem oportunidade perdida para o diagnóstico da TB na infância e evolução clínica são escassos, porém dados mundiais sugerem que em 2017, das 233 000 mortes por TB entre pacientes de 0 a 14 anos, 96% ocorreram por não acessarem o tratamento de TB, principalmente por falha na detecção da doença e diagnóstico.⁵⁰

No que condiz ao tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de TB, a média geral na casuística foi de 8 meses e quando analisado por subgrupos, aqueles com oportunidades perdidas para o diagnóstico precoce tiveram tempo bem superior quando comparado ao grupo sem oportunidades perdidas, 301,2 *versus*, 46,3 dias, refletindo as lacunas e falhas desde a exposição de um vulnerável a um caso de TB ativo até a doença clínica.

Quando avaliado por faixa etária, os pacientes menores de 10 anos tiveram uma probabilidade maior de oportunidade perdida quando comparados aos com idade maior ou igual a 10 anos (Risco relativo [RR]=1,26/Intervalo de confiança [IC] 1,003-1,593/p valor=0,01) refletindo os dados mundiais do *Gap* de diagnóstico nessa faixa etária.^{8, 50}

Quanto a notificação dos casos de TB, vale ressaltar que os adolescentes, considerados pela OMS de 10-19 anos, não tem dados coletados separadamente, tornando a compreensão do problema nesse grupo mais difícil.⁵

Além disso, os casos que apresentaram pelo menos uma oportunidade perdida para o diagnóstico tenderam a evoluir para forma grave (RR=2,40 /IC 0,989-5,81,/p valor=0,008), destacando, mais uma vez ,a importância do diagnóstico precoce e os grupos etários prioritários de investigação .^{30, 32, 38, 50}

As limitações deste estudo incluem o fato de ter sido realizado em uma única instituição de nível terciário, o que não permite, a princípio, inferência para o universo de todos os pacientes com TB infantil atendidos no município do Rio de Janeiro. Ademais, o formato do estudo, retrospectivo, tipo série de casos, bem como o número de pacientes estudados não permitiram realizar associações estatísticas mais robustas. Ademais, a qualidade e ausência de dados registrados em prontuário levaram a dificuldade de análise relacionadas a algumas variáveis.

7 CONCLUSÕES

Neste estudo foi demonstrado que aproximadamente metade dos casos de TB referenciados para o hospital eram de ILTB, grupo prioritário para seguimento na atenção primária.

A maior parte dos casos de TB doença eram em crianças previamente híidas e no grupo com comorbidades, destacou-se o HIV e a importância da realização do teste após o diagnóstico da tuberculose, mesmo na faixa etária pediátrica.

O perfil de imunização com a vacina BCG foi pouco relatado nos diagnosticados com TB, com maior necessidade de atenção para um dos principais pilares de prevenção da doença na faixa etária pediátrica.

As formas de apresentação da TB nos casos do estudo tiveram proporções diferentes das relatadas na literatura, com incremento das formas extrapulmonares, podendo refletir a maior capacidade tecnológica dos hospitais terciários em diagnosticar a doença.

O percentual de confirmação laboratorial também foi maior do que o encontrado na literatura geral, provavelmente por motivo semelhante ao anterior, sendo a capacidade de manejo da TB pediátrica altamente centralizada nos níveis secundário e terciário do sistema de saúde.

A maior parte dos casos de TB na infância acompanhados no IFF/Fiocruz entre os anos de 2009-2018, apresentou pelo menos uma oportunidade perdida para o diagnóstico precoce da doença.

A oportunidade perdida mais frequente foi a falha no diagnóstico prévio com sintomas compatíveis, sendo UPAS e hospitais secundários os principais locais de atendimento anterior.

A maior parte das crianças expostas à bacilíferos não foi investigada quanto a presença de ILTB. Os casos índices eram em sua maioria intradomiciliares, parentes de primeiro grau, sendo pai e mãe os mais frequentes.

Dos casos relatados de expostos à bacilíferos, uma pequena parcela apresentou histórico de tratamento para ILTB antes do diagnóstico da doença, sendo a maioria realizado de forma irregular.

As crianças com oportunidades perdidas para o diagnóstico tenderam a ser mais novas (<10 anos) e evoluir de forma mais grave que as demais.

Diante dos resultados, apesar da existência de estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento da tuberculose consolidadas em diversos países do mundo, incluindo aqueles com alta carga de TB como o Brasil, há ainda muitas falhas ao longo do processo entre a exposição a um bacilífero e o desenvolvimento da doença em crianças.

Observou-se um desvio do diagnóstico da TB em crianças e adolescentes para níveis secundários e terciários de atenção, ao invés de centrar-se na rede básica e atenção primária, preconizados pelo MS. Além disso, a alta proporção de pacientes expostos a bacilíferos sem investigação demonstra que a estratégia de controle de contatos apresenta falhas importantes na prática clínica.

Ademais, a principal porta de entrada dos pacientes pediátricos com sintomas compatíveis com TB foram hospitais de emergência e UPAs, onde na maioria dos casos, esse diagnóstico não foi aventado, retardando o início do tratamento e levando ao desenvolvimento de formas mais graves.

Diante disso, sugere-se um maior incentivo financeiro aos programas e estratégias de controle da TB voltados para a faixa etária pediátrica e adolescência, com foco na atenção primária, promovendo a descentralização do diagnóstico da TB nessa faixa etária, atualmente ainda voltado para os setores secundários e terciários de atenção à saúde. Investir no controle de contatos, promovendo visitas domiciliares e busca ativa dos sintomáticos respiratórios são pontos fundamentais.

Além disso, um maior treinamento dos profissionais de saúde atuantes nos serviços de emergência para reconhecimento dos sintomáticos respiratórios e crianças com história clínico-epidemiológica compatível, integralizando com a rede básica para continuidade de atenção após atendimento inicial seria de grande valor para um diagnóstico mais precoce.

Por fim, reduzir as lacunas entre o longo caminho desde a exposição a um adulto doente, infecção latente até a TB doença em crianças e adolescentes é um caminho árduo, sujeito a muitas falhas. A abordagem desse processo de forma consistente e sistemática, com integralização e descentralização pode reduzir a transmissão da TB, expandir a prevenção da infecção e levar a um diagnóstico mais precoce com melhores resultados clínicos e de tratamento.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: Editora MS; 2011.
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2018. France. 2018.
3. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: Editora MS; 2018. 364 p.
4. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016. Geneva. 2016. 201 p.
5. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2017. Geneva. 2017.
6. World Health Organization. Roadmap for childhood tuberculosis: towards zero deaths. Geneva. 2013.
7. World Health Organization. Best practices in child and adolescent tuberculosis care. Geneva. 2018.
8. World Health Organization. Roadmap towards ending TB in children and adolescents. 2 ed. 2018.
9. Sant'Anna CC, Bethlem N. Tuberculose na Infância. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 1985. 103 p.
10. Seddon JA, Shingadia D. Epidemiology and disease burden of tuberculosis in children: a global perspective. *Infect Drug Resist.* 2014 Jun 18;7:153-65.
11. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol.* 1974;99(2):131-138.
12. World Health Organization. The End TB Strategy. Geneva. 2015.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Avaliando as coberturas vacinais do Calendário Nacional de Vacinação Brasília. 2017.
14. Ministério da Saúde. DATASUS.[Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?pni/CNV/CPNIMG.def>]. Acesso em 30 de jan de 2020.
15. Arroyo LH, Ramos ACV, Yamamura M, Weiller TH, Crispim JA, Cartagena-Ramos D et al . Áreas com queda da cobertura vacinal para BCG, poliomielite e tríplice viral no Brasil (2006-2016): mapas da heterogeneidade regional. *Cad. Saúde Pública* [Internet]. 2020 [cited 2020 June 07]; 36(4): e00015619.
16. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo de vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil: Ministério da Saúde; 2018.
17. Starke JR; Committee On Infectious Diseases. Interferon- γ release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. *Pediatrics.* 2014;134(6):e1763-e1773. doi:10.1542/peds.2014-2983
18. Cohn DL. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(1):221-47.
19. Hertting O, Shingadia D. Childhood TB: when to think of it and what to do when you do. *J Infect.* 2014;68 Suppl 1:S151-4.
20. Marais BJ, Gie RP, Obihara CC, Hesselning AC, Schaaf HS, Beyers N. Well defined symptoms are of value in the diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child.* 2005;90(11):1162-5.

21. Sant'Anna CC, Schmidt CM, March MdFBP, Pereira SM, Barreto ML. Tuberculose em adolescentes em duas capitais brasileiras. *Cad Saúde Pública*. 2013;29(1):111-6.
22. 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):1192-204.
23. Farga V, Caminero JA. *Tuberculosis*. 3 ed. Santiago y Buenos Aires. 2011.
24. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet*. 2000;356(9235):1099-104.
25. Sant'Anna CC. Diagnóstico da tuberculose pulmonar e extrapulmonar. In: CC SA, editor. *Tuberculose na infância e na adolescência*. Rio de Janeiro: Atheneu; 2002. p. 69-82.
26. Sant'Anna CC, Orfaliais CTS, March MdFP, Conde MB. Evaluation of a proposed diagnostic scoring system for pulmonary tuberculosis in Brazilian children. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2006;10(4):3.
27. Maciel EL, Brotto LD, Sales CM, Zandonade E, Sant'anna CC. Gastric lavage in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review. *Rev Saude Publica*. 2010;44(4):735-742.
28. Field N, Murray J, Wong ML, Dowdeswell R, Dudumayo N, Rametsi L, et al. Missed opportunities in TB diagnosis: a TB process-based performance review tool to evaluate and improve clinical care. *BMC Public Health*. 2011;11:127.
29. Basu Roy R, Brandt N, Moodie N, Motlagh M, Rasanathan K, Seddon JA, et al. Why the Convention on the Rights of the Child must become a guiding framework for the realization of the rights of children affected by tuberculosis. *BMC Int Health Hum Rights*. 2016;16(1):32.
30. *Silent epidemic. A call for action against child tuberculosis*. Paris: The Union. 2018.
31. World Health Organization. *Thirteenth general programme of work 2019–2023*. Geneva. 2019.
32. Ministry of Health of the Russian Federation, World Health Organization. *Moscow Declaration to End TB*. 2017.
33. Palmer DS, Van der Kuyp F, Abughali N. Childhood Tuberculosis: Missed Opportunities for Prevention and Early Diagnosis. *Infectious Disease Society of America (IDSA), Infections In Pediatric & Perinatal Populations*. 2010.
34. Cano Ana Paula Ghussn, Romaneli Mariana Tresoldi Neves, Pereira Ricardo Mendes, Tresoldi Antonia Teresinha. Tuberculose em pacientes pediátricos: como tem sido feito o diagnóstico?. *Rev. paul. pediatri*. [Internet]. 2017 June [cited 2020 June 22]; 35(2): 165-170.
35. Matos Thaise Pereira, Kritski Afrânio Lineu, Netto Antônio Ruffino. Aspectos epidemiológicos da tuberculose em crianças e adolescentes no Rio de Janeiro. *J. Pediatr. (Rio J.)* [Internet]. 2012 Aug [cited 2020 June 22]; 88(4): 335-340.
36. Pinto JTJM, Freitas CHSM. Caminhos percorridos por crianças e adolescentes com tuberculose nos serviços de saúde. *Texto contexto - enferm*. 2018;27(1):e3880016.
37. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais*. – Brasília : Ministério da Saúde, 2018.

38. Santos Júnior CJ, Rocha TJM, Soares VL. Aspectos clínicos e epidemiológicos da tuberculose em pacientes com HIV/aids. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2019;52(3):231-8.
39. World Health Organization. BCG vaccines. 2018.
40. Galli L, Lancella L, Tersigni C, et al. Pediatric Tuberculosis in Italian Children: Epidemiological and Clinical Data from the Italian Register of Pediatric Tuberculosis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):960.
41. Turel O, Kazanci S, Gonen I, Aydogmus C, Karaoglan E, Siraneci R. Paediatric tuberculosis at a referral hospital in Istanbul: analysis os 250 cases. *Biomed Res Int*. 2016;2016:6896279.
42. March MF, Aurilio R. Laboratorial diagnosis of Childhood tuberculosis. *Residência Pediátrica*. 2017;7(Supl):27-31.
43. Pedrozo C, Sant'Anna C, De Fátima March M, Lucena S. Clinical scoring system for paediatric tuberculosis in HIV-infected and non-infected children in Rio de Janeiro. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2009;13(3):413–415.
44. Sant'Anna CC, Orfalais CTS, De March MFP, Conde MB. Evaluation of a proposed diagnostic scoring system for pulmonary tuberculosis in Brazilian children. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2006;10(4):463–465.
45. Pearce EC, Woodward JF, Nyandiko WM, Vreeman RC, Ayaya SO. A systematic review of clinical diagnostic systems used in the diagnosis of tuberculosis in children. *AIDS Res Treat*. 2012;2012:401896.
46. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologia em Saúde. XPERT® MTB/RIF no Diagnóstico da Tuberculose e Pulmonar. 2011.
47. Detjen AK, DiNardo AR, Leyden J, et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3(6):451-461.
48. Caldeira ZMR, Sant'Anna CC, Aidé MA. Controle de crianças e adolescentes comunicantes de tuberculose. *Rev Saúde Pública* 2004; 38:339-45.
49. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesseling AC, Obihara CC, Starke JJ, Enarson DA, Donald PR, Beyers N 2004a. A história natural da tuberculose intratorácica infantil: uma revisão crítica da literatura da era pré-quimioterapia . *Int J Tuberc Lung Dis* 8 : 392–402
50. Dodd PJ, Gardiner E, Coghlan R, Seddon JA. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Health*. 2014;2(8):e453-9.

9 APÊNDICES E ANEXOS

APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS

FICHA COLETA DE DADOS – TUBERCULOSE NA INFÂNCIA						
Paciente CÓDIGO:						
Prontuário	Data de nascimento	Idade ao diagnóstico	Sexo	Bairro	Cidade	Estado
DADOS EPIDEMIOLÓGICOS						
Contato com TB pulmonar?		Nos últimos 2 anos		DATA DO DIAGNÓSTICO DO CONTACTANTE		
<input type="radio"/> NAO	<input type="radio"/> SIM	Grau de parentesco _____	<input type="radio"/> NAO	<input type="radio"/> SIM		
Outros _____						
Investigação da criança?	RX DE TÓRAX		PROVA TUBERCULÍNICA		1° RESULTADO	2° RESULTADO
<input type="radio"/> NAO	<input type="radio"/> SIM	<input type="radio"/> NAO	<input type="radio"/> SIM	<input type="radio"/> NAO	<input type="radio"/> SIM	_____ mm _____ mm
DATA DO INÍCIO: _____						
Profilaxia – ILBT – Indicação?			Uso regular?			
<input type="radio"/> NAO	<input type="radio"/> SIM	Medicação _____	<input type="radio"/> NAO	<input type="radio"/> SIM		
Tempo de uso _____						
SITUAÇÃO VACINAL						
BCG		Cicatriz vacinal		Revacinação		
<input type="radio"/> NAO	<input type="radio"/> SIM	<input type="radio"/> S/R	<input type="radio"/> NAO	<input type="radio"/> SIM	<input type="radio"/> S/R	<input type="radio"/> NAO
<input type="radio"/> SIM						
COMORBIDADES			ANTI-HIV			
<input type="radio"/> NAO	<input type="radio"/> SIM	Qual: _____	<input type="radio"/> POSITIVO	<input type="radio"/> NEGATIVO	<input type="radio"/> NÃO REALIZADO	
			<input type="radio"/> PRÉ-TB	<input type="radio"/> PÓS-TB		
SINTOMAS						
DATA DE INÍCIO DOS SINTOMAS: _____						
FEBRE	<input type="radio"/>	TOSSE	<input type="radio"/>	SUDORESE	<input type="radio"/>	DOR TORÁCICA
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	EMAGRECIMENTO
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	ADINAMIA
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	OUTROS
ATENDIMENTO MÉDICO ANTES DA ADMISSÃO NO IFF COM ALGUM DOS SINTOMAS ACIMA			<input type="radio"/> NAO	<input type="radio"/> SIM		
LOCAL E NÚMERO DE VEZES: UBS <input type="radio"/> _____ UPA <input type="radio"/> _____ HOSPITAL GERAL <input type="radio"/> Outros _____						
DIAGNÓSTICO - LOCORREGIONAL						
PULMONAR	<input type="radio"/>	PLEURAL	<input type="radio"/>	MILIAR	<input type="radio"/>	GANGLIONAR
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	ÓSSEA
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	MENÍNGEA
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	OUTROS
Especifique _____						
DIAGNÓSTICO – BACTERIOLÓGICO				<input type="radio"/> SIM	<input type="radio"/> NAO	
ESCARRO						
REALIZAÇÃO			RESULTADO			
<input type="radio"/> SIM	<input type="radio"/> NAO	<input type="radio"/> NEGATIVO	POSITIVO:	<input type="radio"/> BAAR	<input type="radio"/> CULTURA	<input type="radio"/> TRM-TB
LAVADO GÁSTRICO						
REALIZAÇÃO			RESULTADO			

SIM NAO NEGATIVO POSITIVO: BAAR CULTURA TRM-TB
LAVADO BRONCOALVEOLAR

REALIZAÇÃO RESULTADO
 SIM NAO NEGATIVO POSITIVO: BAAR CULTURA TRM-TB

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO SIM NAO

REALIZAÇÃO RESULTADO
 SIM NAO NEGATIVO POSITIVO: BAAR CULTURA TRM-TB
ESPÉCIME Glânglio Pleura Pele Osso Outros: _____

DIAGNÓSTICO – ESCORE DE PONTOS (MS,2010) NÃO SIM PONTUAÇÃO: _____

OPORTUNIDADE PERDIDA SIM NÃO

Se resposta acima SIM:

Falha no rastreio do exposto

Falha na instituição/adesão ao tratamento de ILTB

Falha no diagnóstico prévio com sintomas compatíveis

INTERNAÇÃO
 NAO SIM Data da internação: _____ Data da alta: _____
EVOLUÇÃO GRAVE NAO SIM
 Pulmonar grave Mediastinal grave SNC
Outras - _____ Óssea Internação em CTI Disseminada Óbito

Legenda: S/N – Sem resultado

ANEXO A - APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Tuberculose na infância: revendo as oportunidades perdidas para o diagnóstico precoce

Pesquisador: Ana Olímpia Maia dos Santos Camboim

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 87052518.3.0000.5269

Instituição Proponente: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.292.070

Apresentação do Projeto:

Emenda

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo da emenda

Mudança do pesquisador principal para Marcos Vinicius da Silva Pone;

Mudança de título do projeto para "Tuberculose na infância: formas clínicas e oportunidades perdidas para diagnóstico em Centro de Referência no Rio de Janeiro";

Ampliação do período estudado incluindo o ano de 2018;

Alteração do cronograma (novo cronograma anexado à plataforma Brasil)

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A emenda não alterou riscos e benefícios:

Riscos:

Os riscos do projeto são mínimos e relacionados a quebra de confidencialidade e sigilo médico, serão minimizados com a realização da coleta de dados em ambiente fechado (arquivo médico do hospital), além da não identificação dos pacientes em conformidade ao que dispõe a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Benefícios:

Não haverá benefício direto a casuística da pesquisa, sendo estes secundários e indiretos, visando

Endereço: RUI BARBOSA, 716

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2554-1730

Fax: (21)2552-8491

E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



Continuação do Parecer: 3.252.070

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tleokversao2.docx	24/04/2019 20:29:11	paula mota vieitas	Aceito
Outros	andamento.docx	17/04/2019 16:29:59	paula mota vieitas	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_plataforma.docx	17/04/2019 16:16:18	paula mota vieitas	Aceito
Folha de Rosto	folharostoassinada.pdf	17/04/2019 16:15:42	paula mota vieitas	Aceito
Outros	cartaanaolimpia.pdf	17/04/2019 16:08:13	paula mota vieitas	Aceito
Outros	imgtopdf_generated_0504182222026.pdf	05/04/2018 22:50:00	Ana Olimpia Maia dos Santos Camboim	Aceito
Outros	autorizacao.docx	20/02/2018 22:19:04	Ana Olimpia Maia dos Santos Camboim	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 29 de Abril de 2019

Assinado por:

Ana Maria Aranha Magalhães Costa
(Coordenador(a))

Endereço: RUI BARBOSA, 716
Bairro: FLAMENGO CEP: 22.250-020
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2554-1730 Fax: (21)2552-8491 E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

Página 03 de 03

Continuação do Parecer: 3.292.070

gerar informações importantes sobre os entraves para o diagnóstico da tuberculose na faixa etária pediátrica, visando melhorias de manejo para casos futuros.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisadora principal solicita sua substituição pelo pesquisador Marcos Vinicius da Silva Pone; amplia o cronograma até janeiro de 2020 de modo a incluir na análise o ano de 2018 e solicita a alteração do Título do projeto. O cronograma foi ajustado no formulário de informações básicas.

A pesquisadora enviou relatório parcial através de notificação.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora anexou versão de TCLE, porém a emenda não se refere a TCLE e o projeto original foi aprovado com dispensa de TCLE conforme texto:

"O trabalho tem características de um estudo sobre segurança do paciente. O trabalho não interfere na conduta nem na terapêutica do paciente, porém a aplicação do TCLE pode gerar desconforto na relação médico/paciente/família. Sendo assim e baseado na recomendação da OMS ("Ethical issues in Patient Safety Research - Interpreting existing guidance") para estudo dessa natureza, o CEP-IFF delibera pela dispensa de TCLE"(Número do Parecer: 2.609.968, de 19 de abril de 2018).

Desta forma é mantida a dispensa de TCLE e a pesquisadora pode retirar da Plataforma a versão de TCLE incluída.

Recomendações:

A alteração do nome do pesquisador principal foi efetuada pelo CEP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda aprovada.

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_133127_9_E1.pdf	24/04/2019 20:30:00		Aceito

Endereço: RUI BARBOSA, 716
Bairro: FLAMENGO CEP: 22.250-020
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2554-1730 Fax: (21)2552-8491 E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br