

MINISTÉRIO DA SAÚDE FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ INSTITUTO OSWALDO CRUZ

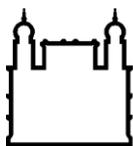
Mestrado do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Medicina Tropical

“TUBERCULOSE E DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL EM  
CRIANÇAS: POTENCIAL IMPACTO DA TERAPIA COM INIBIDORES  
DE FATOR DE NECROSE TUMORAL”

EUGÊNIA FIGUEIREDO COSTA

Rio de Janeiro

15 de dezembro de 2022



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
**Fundação Oswaldo Cruz**

## INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

*EUGÊNIA FIGUEIREDO COSTA*

“TUBERCULOSE E DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL EM CRIANÇAS:  
POTENCIAL IMPACTO DA TERAPIA COM INIBIDORES DE FATOR DE NECROSE  
TUMORAL”

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

**Orientadoras:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Helena Feres Saad  
Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maraci Rodrigues

RIO DE JANEIRO

15 de dezembro de 2022

Figueiredo Costa, Eugênia Figueiredo Costa.

TUBERCULOSE E DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL EM CRIANÇAS:  
POTENCIAL IMPACTO DA TERAPIA COM INIBIDORES DE FATOR DE NECROSE  
TUMORAL / Eugênia Figueiredo Costa Figueiredo Costa. - Rio de Janeiro, 2022.  
xiv; 89f f.; il.

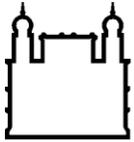
Dissertação (Mestrado) - Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em  
Medicina Tropical, 2022.

Orientadora: Maria Helena Féres Saad.

Co-orientadora: Maraci Rodrigues.

Bibliografia: Inclui Bibliografias.

1. doença inflamatória intestinal. 2. inibidores de fator de necrose tumoral. 3.  
tuberculose. 4. criança. I. Título.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

## **INSTITUTO OSWALDO CRUZ**

**Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical**

***AUTORA: Eugênia Figueiredo Costa***

**“TUBERCULOSE E DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL EM CRIANÇAS:  
POTENCIAL IMPACTO DA TERAPIA COM INIBIDORES DE FATOR DE NECROSE  
TUMORAL”**

**ORIENTADORAS: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Helena Feres Saad**

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maraci Rodrigues**

**Aprovada em: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_**

### **EXAMINADORES:**

**Prof. Dr. Filipe A. Carvalho Costa (IOC/Fiocruz) – Membro e Presidente**

**Prof. Dra. Patricia Pignataro (IOC/Fiocruz) - Membro**

**Prof. Dra. Maria Amanda Monteiro da Silva Vieira (ITP/UFRJ) - Membro**

**Prof. Dr. Clemax Sant’Anna (IPPMG/UERJ)– Membro suplente**

**Profa. Dra. Fernanda Carvalho Queiroz Mello (FM-UFRJ) – Membro suplente**

**Rio de Janeiro, 15 de dezembro de 2022.**

## **Agradecimentos**

À Deus pelo dom da vida e pelas oportunidades de estudos.

À minha família, em especial meus pais Hugo e Rosa Eugênia, aos meus irmãos, particularmente à minha irmã Silvia, meu filho Pedro Henrique e minha sobrinha Graziela, pelo apoio e incentivo em todos os momentos.

À Profa. Dra. Maria Helena Féres Saad, que confiou e investiu nesse trabalho todo o tempo. Agradeço imensamente pela brilhante orientação, dedicação, paciência e incentivos constantes ao longo de todo o mestrado.

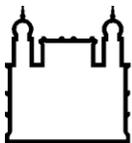
À Dra. Maraci Rodrigues que coorientou com destreza e paciência esse trabalho, sempre me incentivando a continuar mesmo nos momentos mais difíceis e árduos.

Aos professores e coordenação da Pós-Graduação em Medicina Tropical pela compreensão às minhas limitações em função da pandemia.

Às minhas colegas da Gastroenterologia Pediátrica e chefia da Pediatria do HFSE, ao ambulatório de transição em Gastroenterologia da USP e todos que participaram e contribuíram de alguma maneira para a realização deste trabalho, meus sinceros agradecimentos.

*“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor,  
mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou  
o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou  
o que era antes”.*

*(Marthin Luther King)*



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

## INSTITUTO OSWALDO CRUZ

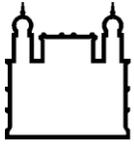
### TUBERCULOSE E DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL EM CRIANÇAS: POTENCIAL IMPACTO DA TERAPIA COM INIBIDORES DE FATOR DE NECROSE TUMORAL”

#### RESUMO

#### DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA TROPICAL

**Eugênia Figueiredo Costa**

O tratamento da doença inflamatória intestinal (DII) é baseado em imunossupressores e biológicos, entre os quais, os antagonistas de fator necrose tumoral (anti-TNF), que embora levem a cicatrização da mucosa, podem ser fator de risco para doenças oportunistas como a tuberculose (TB). No Brasil, há carência de informações sobre DII em crianças. Objetivamos dessa forma, descrever alguns aspectos epidemiológicos e avaliar a eficácia dos testes de rastreamento de TB em crianças pré tratamento com anti-TNF atendidas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFM-USP) e no Hospital Federal dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro (HFSE-RJ). Variáveis demográficas, aspectos clínicos da DII, triagem inicial para TB pré-tratamento anti-TNF, características, evolução e tempo pós-desenvolvimento de anti-TNF para TB foram recuperados de prontuários entre 2009 e 2019. Foram 119 crianças com DII, sendo a maior frequência em adolescentes (76%), 60 % são do sexo masculino, e com predomínio da doença de Crohn (60,5%). O número de casos aumentou em 2012-15 para ambas as instituições (n = 26 e n = 6, respectivamente). Nos anos seguintes, os casos diminuíram em SP (n= 11), mas se mantiveram no RJ (n=6). A combinação de imunossupressores tratou a maioria dos pacientes (82%), principalmente corticóide/azatioprina (79%). Não houve diferenças significativas entre as duas unidades de saúde. A triagem de TB pré tratamento anti-TNF identificou 2/64 (3,1%) infectados latentemente por *M. tuberculosis* (ILTB), ambos do HCFM-USP (2/48, 4,2%). O desenvolvimento de TB pós-tratamento anti-TNF ocorreu em 3/64 (4,7%) pacientes, todos atendidos no HFSE-RJ (3/16, 18,8%). Uma criança de 9 anos desenvolveu TB pulmonar um mês após início do tratamento e dois adolescentes evoluíram com TB intestinal (19 meses) e neurotuberculose (21 meses) respectivamente, mais tarde. Todos os casos habitavam áreas de alta incidência de TB (>65/100.000 hab.). Em conclusão, pacientes com DII em terapia anti-TNF, em área de alta incidência de TB, devem ter a triagem epidemiológica mais próxima dos familiares. No rastreamento, os testes de triagem podem ter falhado ou o estado imunológico do paciente não favoreceu ao reconhecimento pelo teste cutâneo a tuberculina. Portanto, devido à alta carga de TB, devem ser aplicados periodicamente testes de triagem, bem como serem introduzidos novos testes de triagem, de infecção na rotina de investigação de ILTB pré e durante anti-TNF administração, concomitantemente com exames clínicos e um extenso inquérito epidemiológico familiar.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

## INSTITUTO OSWALDO CRUZ

### TUBERCULOSIS AND INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN CHILDREN: POTENTIAL IMPACT OF TUMOR NECROSIS FACTOR INHIBITORS

#### ABSTRACT

#### MASTER'S THESIS IN TROPICAL MEDICINE

**Eugênia Figueiredo Costa**

Inflammatory bowel disease (IBD) treatment is based on immunosuppressors and biologicals, especially antagonist of tumor necrose factors (anti-TNF), which although improve mucosal healing may risk factor for opportunistic disease such as tuberculosis (TB). As in Brazil there is a lack of information about IBD in children we aim to describe some epidemiological aspects and evaluate the effectiveness of TB screening tests in children pre anti-TNF treatment attended at Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFM-USP) and at Hospital Federal dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro (HFSE-RJ). Demographic variables, clinical aspects of IBD disease, initial screening for TB pre anti-TNF treatment, characteristics and evolution, and time pos anti-TNF to TB development were retrieved from medical records between 2009 to 2019. IBD children were 119 and the frequency in teenager was (76%), 60 % in the male sex, and Crohn disease predominated (60,5%). The number of cases higher in 2012-15 for both institutions (n = 26 and n = 6, respectively), in the following years cases decreased in SP (n= 11) but maintained in RJ (n=6). Combination of immunosuppressor treated the majority (82%), mainly corticoid / azathioprine (79%). There was no statistical significance between the data from the two health units. TB screening pre anti-TNF treatment identified 2/64 (3.1%) latently infected (ILTB), both from HCFM-USP (2/48, 4.2%). Development of TB pos-anti TNF treatment were 3/64 (4.7%), all from HFSE- RJ (3/16, 18.8%). A 9 years old children developed pulmonary TB at one month later and two teenagers had intestinal (19 months) and neural (21 months) TB later on, all of them living in high TB incidence area (>65/100.000 inh.). In conclusion, IBD patients for anti-TNF therapy and from high TB incidence area, epidemiological screening must be closer to family members. Screening tests may have failed or patient immunological *status* was not suitable for tuberculin skin test recognition. Therefore, in place of high TB burden screening tests should be applied periodically as well as new infection screening tests introduced into the routine investigation of LTBI pre- and during anti-TNF administration, concomitantly with clinical examinations and an extensive family epidemiological survey.

## ÍNDICE

Resumo	vi
Abstract	vii
1 Introdução .....	1
2 Referencial bibliográfico .....	2
3 Justificativa .....	23
4 Objetivos .....	24
5 Material e métodos .....	25
6 Resultados .....	31
7 Discussão.....	48
8 Conclusões .....	57
9 Perspectivas.....	58
10 Referências bibliográficas .....	59
<b>Anexos</b>	
Classificação de Paris para doença de Crohn .....	71
Classificação de Paris para colite ulcerativa.....	71
Ficha para coleta de dados secundários.....	72
Termo de aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa .....	30

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> A resposta as bactérias e respostas inflamatórias à infecção por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	21
<b>Figura 2:</b> Mapa representativo do município do Rio de Janeiro com suas Áreas de Planejamento (AP)	32
<b>Figura 3:</b> População arrolada no estudo submetida a tratamento com imunobiológico anti-TNF	38
<b>Figura 4:</b> Distribuição de crianças e adolescentes notificados com DII tratadas com anti-TNF, estratificados de acordo com o ano de tratamento e com o imunobiológico no HCFM-USP e no HFSE-RJ, de 2009 a 2019.	39
<b>Figura 5:</b> Distribuição de crianças e adolescentes notificados com DII tratadas com anti-TNF, estratificados de acordo com o ano de início do tratamento nos hospitais de atendimento, HCFM-USP e HFSE-RJ, de 2009 a 2019.	40

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Classificação de Paris para doença de Crohn	3
<b>Tabela 2:</b> Classificação de Paris para Colite Ulcerativa	4
<b>Tabela 3:</b> Variáveis analisadas para metrificar o índice de atividade da colite ulcerativa (PUCAI) em pediatria	5
<b>Tabela 4:</b> Variáveis analisadas para metrificar o índice de atividade da doença de Crohn (PCDAI) em pediatria	6
<b>Tabela 5:</b> Sistema de escore para o diagnóstico da tuberculose pulmonar em crianças, com baciloscopia negativa ou TRM-TB não detectado, recomendado pelo Ministério da Saúde.	18
<b>Tabela 6:</b> Dados demográficos de crianças e adolescentes notificadas com DII no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFM-USP) e no Hospital Federal dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro (HFSE-RJ), de 2009 a 2019.	31
<b>Tabela 7:</b> Distribuição das formas clínicas da DII, em crianças e adolescentes, atendidas no HCFM-USP e no HFSE-RJ, de 2009 a 2019.	33
<b>Tabela 8:</b> Distribuição de percentil (P) de peso ao diagnóstico de DII para idade das crianças e adolescentes atendidos no HCFM-USP e no HFSE-RJ, de 2009 a 2019.	34
<b>Tabela 9:</b> Tipos de imunossuppressores administrados as crianças e adolescentes notificados e atendidos com DII no HCFM-USP e no HFSE-RJ, de 2009 a 2019.	34
<b>Tabela 10:</b> Classificação de Paris de crianças e adolescentes notificados com Doença de Crohn ou Colite Ulcerativa estratificadas de acordo com o tratamento por multidrogas (MultT) ou monoterapia (MonoT) imunossupressora, no HCFM-USP e no HFSE-RJ, de 2009 a 2019.	35
<b>Tabela 11:</b> Dados demográficos de crianças e adolescentes com DII, tratadas com drogas anti-TNF, estratificadas de acordo com a unidade de saúde de atendimento HCFM-USP e HFSE-RJ, de 2009 a 2019.	41

<b>Tabela 12:</b> Índices pediátricos de atividade de Doença de Crohn (PCDAI) e de atividade de Colite Ulcerativa (PUCAI) no momento do diagnóstico DII, disponíveis para análise, das crianças e adolescentes, estratificados de acordo com a unidade de saúde de atendimento, HCFM-USP e HFSE-RJ, de 2009 a 2019	42
<b>Tabela 13:</b> Frequência de ILTB pré-tratamento com anti-TNF em crianças e adolescentes com DII estratificados de acordo com a unidade de saúde de atendimento, HCFM-USP e HFSE-RJ, de 2009 a 2019	44
<b>Tabela 14:</b> Tipos de esquema terapêutico de antagonista do anti-TNF utilizados no tratamento das crianças e adolescentes, estratificados de acordo com a unidade de saúde de notificação, HCFM-USP e HFSE-RJ, de 2009 a 2019	45
<b>Tabela 15:</b> Associação terapêutica imunossupressor e antagonista do fator de necrose tumoral (comboterapia) a qual foram submetidos as crianças e adolescentes, estratificados de acordo com a unidade de saúde de notificação, HCFM-USP e HFSE-RJ, de 2009 a 2019	46
<b>Tabela 16:</b> Características dos casos de tuberculose ativa (TB) desenvolvida por crianças e adolescentes com doença inflamatória intestinal pós-terapia por anti-TNF, no HFSE-RJ, de 2009 a 2019	47

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

<b>ADA</b>	adalimumabe
<b>Anti-TNF</b>	antagonista de fator de necrose tumoral
<b>ANVISA</b>	agência de vigilância sanitária
<b>ASCA</b>	anticorpo anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<b>AZA</b>	azatioprina
<b>BAAR</b>	bacilo álcool-ácido resistente
<b>BCG</b>	bacilo Calmette-Guérin
<b>BK</b>	bacilo de Koch
<b>CD</b>	células dendríticas
<b>CI</b>	colite indeterminada
<b>CMTB</b>	complexo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<b>CU</b>	colite ulcerativa
<b>DC</b>	doença de Crohn
<b>DII</b>	doença inflamatória intestinal
<b>DNA</b>	ácido desoxirribonucleico
<b>DP</b>	desvio padrão
<b>ECCO</b>	<i>European Crohn's and Colitis Organization</i>
<b>EMB</b>	etambutol
<b>ESPGHAN</b>	<i>European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition</i>
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>GEDIIB</b>	Grupo Brasileiro de Estudo de Doença Inflamatória Intestinal

<b>HC FM-USP</b>	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
<b>HFSE-RJ</b>	Hospital Federal dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro
<b>HIV</b>	vírus da imunodeficiência humana
<b>IGRA</b>	<i>interferon gama release assay</i>
<b>IFN <math>\gamma</math></b>	interferon gama
<b>IFX</b>	infliximabe
<b>IL</b>	interleucinas
<b>ILTB</b>	tuberculose latente
<b>INH</b>	isoniazida
<b>IOC</b>	Instituto Oswaldo Cruz
<b>MNT</b>	micobactérias não tuberculosas
<b>MS</b>	Ministério da Saúde
<b>Mtb</b>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<b>NASPHAN</b>	<i>North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i>
<b>NES</b>	dieta enteral suplementar
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>pANCA</b>	anticorpo anti-neutrófilo citoplasmático
<b>PIB</b>	produto interno bruto
<b>PCDAI</b>	índice pediátrico de atividade de doença de Crohn
<b>PCR</b>	proteína C reativa
<b>PPD</b>	derivado proteico purificado de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>

<b>PPD-SI</b>	PPD de referência internacional
<b>PT</b>	prova tuberculínica
<b>PUCAI</b>	índice pediátrico de atividade de colite ulcerativa
<b>PZA</b>	pirazinamida
<b>RIF</b>	rifampicina
<b>RNM</b>	ressonância nuclear magnética
<b>Rx</b>	radiografia
<b>SNC</b>	sistema nervoso central
<b>SISREG-RJ</b>	sistema de regulação do Rio de Janeiro
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TB</b>	tuberculose
<b>TBS</b>	drogas tuberculostáticas
<b>TC</b>	tomografia computadorizada
<b>TCT</b>	teste cutâneo à tuberculina
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	fator de necrose tumoral alfa
<b>TPMT</b>	tiopurina metiltransferase
<b>Treg</b>	linfócitos T reguladores
<b>TRM-TB</b>	teste rápido molecular para tuberculose
<b>VHS</b>	velocidade de hemossedimentação

## 1- INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa crônica causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), e embora seja curável, permanece um grave problema global de saúde pública, já que é a primeira causa de óbitos por doença de natureza infecciosa, exceto pela infecção respiratória aguda causada pelo SARS-CoV-2 (1, 2). Globalmente, estima-se que 25% das pessoas estão latentemente infectadas por Mtb (ILTB), destas, 5 a 15% desenvolverão doença ativa em algum momento da vida e 5% a 10% permanecerão ILTB ou erradicarão o bacilo (3, 4).

O índice de TB infantil tanto no Brasil, quanto no Estado do Rio de Janeiro, é cerca de 2%. No estado, o percentual da doença entre pré adolescentes (0 a 15 anos de idade), gira em torno de 3,5%, enquanto que em crianças de até dez anos, estima-se em 2 a 2,2%. (3,4).

O sistema imune de defesa contra o bacilo é fundamental para controlar a infecção tuberculosa, e o fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) exerce importante papel na formação e manutenção do granuloma que promoverá a contenção dos bacilos infectantes. A ineficiência no controle da TB, nos países de alta prevalência da doença, é fator de risco para a infecção na população pediátrica. O diagnóstico e tratamento da TB é complexo e difícil, principalmente nos casos pediátricos por sua característica paucibacilar (1,2,5,6). O manejo da criança com ILTB é desafiador, pois muitas vezes os testes disponíveis para sua identificação são pouco eficientes, tais como o teste cutâneo à tuberculina (TCT), ou prova tuberculina (PT) e o teste de liberação do interferon gama (IGRA) (1,2,5,6).

A doença inflamatória intestinal (DII) compreende um grupo de desordem inflamatória sistêmica crônica imunomediada que afeta predominantemente o trato digestório, caracterizada por períodos de exacerbação e remissão. Parece ter fisiopatologia multifatorial, com envolvimento do desequilíbrio da microbiota intestinal (disbiose), fatores ambientais e desregulação da resposta imune associados a susceptibilidade genética do indivíduo (7,8,9). A terapia farmacológica é constituída por imunossuppressores, sendo os corticosteróides os medicamentos de primeira linha para indução de remissão da DII (7,8,9). Dependendo da gravidade de abertura do quadro e a sua classificação de acordo com os índices de atividade de doença, isto é, *Pediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI) ou *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*

(PUCAI), e para pacientes que não respondem ao tratamento inicial ou apresentam exacerbação da DII, mesmo com adesão adequada a terapia instituída, introduziu-se as terapias com imunobiológicos, inaugurando a era do tratamento com drogas anti-TNF (7). Esta classe de imunobiológicos é a única aprovada, até o momento, para o uso pediátrico no Brasil. Infelizmente, esta terapia imunossupressora levou ao surgimento de quadros de TB, dos quais a maioria, alguns meses após a sua introdução, sugerindo progressão de ILTB, e raros casos de desenvolvimento tardio de TB, possivelmente por nova infecção. Estas intercorrências no tratamento com anti-TNF levou a introdução da rotina de investigar a presença de ILTB e tratar os casos com indicação de terapia com anti-TNF, antes da administração do imunobiológico (10,11,12,13). O desenvolvimento de TB nestes pacientes está associado a prevalência da TB na população. O Brasil continua endêmico para TB (35/100.000 hab.), conseqüentemente, significativo número de indivíduos com ILTB é esperado, o que constitui um risco a mais para os pacientes pediátricos portadores de DII com indicação do uso de anti-TNF (DII/anti-TNF) (2,5,6). Assim, o Ministério da Saúde (MS), em consonância com as normas internacionais, recomenda investigar ILTB utilizando o teste cutâneo a tuberculina (TCT), radiografia de tórax ou Rx de tórax (para descartar TB) e história de contato prévio com TB. Entretanto, pouco se sabe da eficiência deste rastreio na população pediátrica brasileira. O IGRA só foi introduzido no protocolo de triagem nacional em 2020. Porém, devido a pandemia de Covid-19, não está vigorando até o momento (14,15).

## **2. REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO**

### **2.1. Aspectos da doença inflamatória intestinal (DII)**

#### **2.1.1 Contextualização conceitual e classificação das DII**

As DIIs se caracterizam por alterações na mucosa do trato gastrointestinal causadas por inflamação crônica. Estes distúrbios gastrointestinais idiopáticos apresentam-se distintamente como doença de Crohn (DC) e colite ulcerativa (CU), entretanto, há casos em que os fenótipos se confundem causando uma colite não específica, ou também denominada forma indeterminada (CI), como era conhecida no passado, não se

chegando a uma classificação de DC ou CU. (7,8,9,16)

A DC, é uma inflamação transmural assimétrica que pode acometer um ou vários segmentos do trato digestório, desde a boca até o ânus. A CU, caracteriza-se por ser doença recorrente que acomete predominantemente a camada mucosa do reto, estendendo continuamente ao longo de comprimento variável do cólon da extremidade distal para a extremidade proximal. Portanto, tanto a DC quanto a CU são distúrbios crônicos do tipo remitente e recidivante. (9,16)

A extensão do quadro é melhor avaliada por meio da colonoscopia, permitindo classificar os pacientes de acordo com a localização da doença. Para o estadiamento inicial, e durante o acompanhamento da evolução da doença, utiliza-se a classificação de Paris, que contempla tanto a DC (avalia a idade ao diagnóstico, localização e comportamento da doença, assim como o padrão de crescimento da criança) (Tabela 1) quanto a CU, (avalia a extensão e gravidade da doença) (Tabela 2). (8,9)

Tabela 1- Classificação de Paris para doença de Crohn

Variáveis	Classificação
Idade diagnóstico	A1a: 0 < 10 anos A1b: 10-17 anos A2: 17-40 anos A3: > 40 anos
Localização	L1: terço distal do íleo ± limitado ao ceco L2: colônica L3: ileocolônica L4a: Trato Gastrointestinal alto proximal ao angulo de Treitz L4b: Trato Gastrointestinal alto distal ao angulo de Treitz e proximal ao terço distal do íleo
Comportamento	B1: não estenosante e não penetrante B2: estenosant e B3:

	penetrante
	B2B3: ambos, penetrante e estenosante*
	p: modificador doença perianal, acrescentado a B1- B3, se doença perianal concomitante
Crescimento	G0: sem evidência de déficit de crescimento
	G1: com evidência de déficit de crescimento

---

Fonte: adaptada de Levine e cols, 2011

Tabela 2- Classificação de Paris para colite ulcerativa

---

Extensão	E1: proctite ulcerativa E2: colite ulcerativa do lado esquerdo (distal à flexura esplênica) E3: extensa (distal à flexura hepática) E4: pancolite
Gravidade*	S0: nunca grave S1: grave

---

\*Definida por PUCAI  $\geq 65$ . Fonte: adaptada de Levine e cols, 2011

Os índices pediátricos de gravidade das DIIs (PUCAI e PCDAI) diagnosticam, identificam e caracterizam sua evolução. Servem de guia para a instituição do tratamento e avaliação de atividade de doença. O índice PUCAI relativo a CU, varia de 0 a 85 pontos (17), onde < 10 pontos = doença inativa ou em remissão, 10 a 34 pontos = doença em atividade leve, 35 a 64 pontos = doença em atividade moderada,  $\geq 65$  pontos = doença em atividade grave (Tabela 3). Já o índice PCDAI, relativo a DC, foi validado no século passado em estudo multicêntrico (18) e varia de 0 a 100 pontos, onde <10 pontos = doença inativa, 11 a 30 pontos = doença leve,  $\geq 31$  pontos = doença moderada a grave (tabela 4).

Tabela 3. Variáveis analisadas para metrificar o índice de atividade da colite ulcerativa (PUCAI) em pediatria

	<b>Pontuação</b>
<b>1. Dor abdominal</b>	
nenhuma dor	0
dor pode ser ignorada	5
dor não pode ser ignorada	10
<b>2. Sangramento retal</b>	
Nenhum	0
pequena quantidade, em menos que 50% das evacuações	10
pequena quantidade na maioria das evacuações	20
grande quantidade (> que 50% das evacuações)	30
<b>3. Consistência das fezes na maioria das evacuações</b>	
Formadas	0
parcialmente formadas	5
completamente não formadas	10
<b>4. Número das evacuações nas 24 horas</b>	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
>8	15
<b>5. Evacuações noturnas</b>	
Não	0
Sim	10
<b>6. Nível de atividade</b>	
nenhuma limitação das atividades	0
limitação da atividade ocasional	5
grave restrição das atividades	10

Fonte: Turner D, et al. Gastroenterology 2007;133(2):423-32.2

Tabela 4. Variáveis analisadas para metrificar o índice de atividade da doença de Crohn (PCDAI) em pediatria

---

**História clínica (recordatório de uma semana)**

**- Dor abdominal**

0 – nenhuma  
5 – leve: breve, não interfere com atividade física  
10 – moderada/grave: diária, longa duração, noturna, afeta as atividades

---

**- Evacuações (por dia):**

0 – 0 a 1 evacuação líquida, sem sangue  
5 – até 2 semipastosas com pouco sangue, ou 2 a 5 líquidas  
10 – sangramento intenso, ou 6 ou mais evacuações líquidas, ou diarreia noturna

---

**- Estado geral:**

0 – bom, sem limitação de atividade  
5 – dificuldade ocasional em manter atividade apropriada para idade  
10 – limitação frequente da atividade

---

**Exame físico**

**- Peso:**

0 – ganho de peso, peso estabilizado ou perdido voluntariamente  
5 – peso estabilizado involuntariamente, perda 1% – 9%  
10 – perda de peso maior ou igual a 10%

---

**- Estatura:**

**No diagnóstico**

0 – reduzida até 1 desvio padrão  
5 – reduzida entre 1 e 2 desvio padrão  
10 – reduzida mais que 2 desvios padrão

**No acompanhamento**

0 – velocidade de crescimento  $\geq -1$  DP  
5 – velocidade de crescimento  $\leq -1$  DP e  $\geq -2$  DP  
10 – velocidade de crescimento  $\leq -2$  DP

---

**- Abdome:**

0 – ausência de sensibilidade ou massa  
5 – sensibilidade leve ou massa sem sensibilidade  
10 – sensibilidade com defesa involuntária ou massa definida

---

**- Doença perirretal:**

0 – nenhuma  
5 – 1 a 2 fístulas, drenagem escassa, sem sensibilidade  
10 – fistula ativa, drenagem, sensibilidade ou abscesso

---

**Manifestações extra-intestinais**

---

---

**Febre  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  por 3 dias, artrite definida, uveíte, eritema nodoso, pioderma gangrenosum**

0 – nenhum

5 – um

10 – dois ou mais

---

**Exames laboratoriais - Hematócrito (%):**

<b>&lt; 10anos</b>	<b>11-19 anos</b>	<b>11-14 anos masculino</b>	<b>15-19 anos masculino</b>
0:>33	0: $\geq 34$	0: $\geq 35$	0: $\geq 37$
2,5:28-32	2,5:29-33	2,5:30-34	2,5:32-36
5:<28	5:<29	5:<3	5: ,32

**VHS (mm/h)**

0: <20	2,5:20-50	5:>50
--------	-----------	-------

**Albumina (g/dL)**

5:3,1-3,4	0: $\geq 3,5$	10: $\leq 3,0$
-----------	---------------	----------------

---

Fonte: Hyams JS, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1991;12(4):439-47.1

DP:desvio padrão, VHS: velocidade de hemossedimentação

### 2.1.2 Etiopatogenia

A etiopatogenia das DIIs não é bem compreendida, no entanto, há suposições defendidas de que fatores genéticos e ambientais, tais como uso de antibióticos, tabagismo, estresse e dieta estão envolvidos, afetando a interação entre a mucosa intestinal e as bactérias luminiais, com uma quebra nas restrições regulatórias das respostas imunes da mucosa às bactérias entéricas. Estudos genômicos mostraram 200 genes com polimorfismo e variantes comuns associados ao risco de DII, as quais participam, entre outras, de vias metabólicas tais como da imunidade inata e adaptada e função epitelial (19,20). Portanto, a patogênese da DII poderia estar associada a um estado crônico de resposta imune inflamatória desregulada (21). Embora, estudos sugerem que a DII de início precoce pode estar associada a uma maior carga de

variantes de riscos comuns e variantes mais raras com alta penetrância (22), não há uma única variante genética que explique o desenvolvimento da DII. É também descrito que a especificidade da maioria dos loci é baixa na associação de risco para DII, pois foram identificados em outras doenças autoimunes como diabetes mellitus tipo 1, doença celíaca, artrite reumatóide, espondilite anquilosante e psoríase (22), e um terço dos loci descritos conferindo suscetibilidade, não discriminam a DC da CU (23). Não foi identificado diferença nos genes de riscos comuns entre DII na criança e no adulto. Portanto, outros fatores além do genético estariam envolvidos na susceptibilidade e progressão da DII. A suposição que a patogênese da DII é significativamente influenciada por fatores ambientais tem despertado grande interesse na identificação de fatores potencialmente modificáveis para sua prevenção e tratamento. Assim, supondo que são alterações disbióticas na microbiota intestinal, alguns estudos propõem como abordagem terapêutica manipular o microbioma, com o uso de prebióticos (24), probióticos (25) transplante de microbiota fecal (26,27) e dieta (28). Alterações da microbiota intestinal na primeira infância devido ao uso de antibióticos foi sugerida poder alterar a resposta imune intestinal e influenciar a suscetibilidade a DII (29). Portanto, devido ao pouco conhecimento da sua etiopatogenia, não é clara a relação da alteração da microbiota intestinal com a doença ou se ela apenas é resultado da cronicidade da inflamação.

### **2.1.3 Epidemiologia:**

Estima-se que a DII tem afetado acima de 5 milhões de pessoas em todo o mundo. Sua incidência vem aumentando nos últimos 50 anos tanto na população adulta quanto pediátrica, especialmente em regiões, tradicionalmente de baixa susceptibilidade como Ásia e América do Sul. Fatores ambientais, dentre os quais a modificação da dieta e do estilo de vida, são sugeridos como influenciadores do aumento da incidência nestas regiões (16,30,31,32). O pico de incidência ocorre entre a 2ª e 3ª década de vida, sendo 25% dos casos diagnosticados na infância e adolescência. Em crianças > 6 anos, DII muito precoce ocorre em 4% dos casos e em 18% antes dos 10 anos, com início precoce máximo na adolescência (10-17 anos) (16,30,31,32,33).

Prevalências altas de DII são geralmente descritas em países desenvolvidos ou industrializados, onde as formas clínicas de DC ou CU apresentam incidência de 505

por 100.000 pessoas ou 322 por 100.000 pessoas e na Europa e América do Norte, de 249 por 100.000 pessoas ou 319 por 100.000 pessoas, respectivamente. Assim, descreve-se um aumento da incidência de DC em 70% e da incidência de CU em 60% (34). Outros estudos demonstram tendência crescente na Ásia desde 1988 (35), enquanto na Austrália, são descritas as maiores prevalências de DII globalmente, com aproximadamente 75.000 australianos diagnosticados com DII e mais de 1.622 novos casos diagnosticados a cada ano (36,37,38,39). Na população pediátrica, a incidência de DII é de aproximadamente 10/100.000 crianças nos Estados Unidos e Canadá, com tendência crescente (40,41,42,43).

Nos países em desenvolvimento, a DII é menos frequente. Na América Central embora os dados sejam raros, registra-se em Porto Rico tendência no aumento da DC (44,45,46). No Brasil, geralmente há informações globalizadas sobre DII descritas em estudos pontuais envolvendo estados da federação onde as incidências e prevalências foram baixas como na região centro oeste de São Paulo, compilando incidência de DII em um período de 20 anos (1986 a 2005) para CU (4,48 e 22,61), DC (3,5 e 14,81) e CI (1,75/ e 100.000 hab.), e prevalência total de 2,14/100.000 hab. (47). Entretanto, prevalências maiores foram evidenciadas em estudos em séries mais recentes em hospital no Piauí entre 2011- 12 (12,8 casos/100.000) (48), no centro farmacêutico de dispersão de medicamento para DII no estado do Espírito Santo entre 2012 – 14 (38,2 casos/100.000) (49) e em São Paulo entre os anos de 2012 – 15 com prevalência de casos de 52,6/100.000 (50), sugerindo que a DII estaria aumentando na medida que os centros se tornam mais industrializados.

No Brasil, o Grupo de Estudo de Doença Inflamatória Intestinal (GEDIIB) é entidade de classe que busca aprimorar e gerar conhecimento relacionado ao tratamento da DII. Até o momento, não há publicações epidemiológicas no grupo de crianças (51).

A DC é mais frequente em pacientes do sexo feminino em áreas de alta incidência, e do sexo masculino em regiões de menor prevalência. A CU, há um leve predomínio nos pacientes do sexo masculino (32,33).

#### **2.1.4. Características clínicas da DII**

#### **2.1.5. Diagnóstico**

A DII pode se manifestar de forma muito inespecífica, principalmente na faixa etária pediátrica. Apresenta fenótipos com os quais os pediatras da atenção primária ainda não estão bem familiarizados, o que pode levar ao atraso do diagnóstico e aumento da morbidade. É de extrema importância o histórico familiar de DII e doenças autoimunes, detalhar os sintomas, e realizar o exame clínico criterioso e de suspeição (7,8,52). Em alguns casos, pode haver mudança de diagnóstico entre doença de Crohn e colite ulcerativa, ou de colite indeterminada para uma das duas, em geral durante o primeiro ano de acompanhamento. Ademais, há evidências de apresentação mais extensa e agressiva da doença em pacientes muito jovens, o que reforça a importância de uma melhor caracterização da sua apresentação (8,9,16,52). Na avaliação inicial do paciente com suspeita de DC, é fundamental identificar a extensão da doença, sua atividade, gravidade e suas repercussões. É necessário verificar se a doença acomete o intestino delgado e/ou o cólon e/ou a região perianal e/ou outras áreas, e identificar se o paciente tem a forma inflamatória, estenosante ou a forma penetrante/fistulizante. Vale ressaltar que durante a evolução do quadro, pode haver mudança de um padrão para outro (52). A CU, diferentemente dos adultos, nas formas pediátricas excepcionalmente pode haver descrições de achados endoscópicos em outras áreas e estas são agrupadas como retocolite atípica: ausência de inflamação em reto e sigmoide, doença de curta duração, acometimento cecal, acometimento do trato digestório alto e inflamação transmural com úlceras profunda (51,7,8,52). Os sinais e sintomas podem se apresentar de forma vaga como mal-estar, fadiga e febre intermitente. *Déficit* de crescimento e atraso puberal, doença perianal (DC), anemia, assim como manifestações extra intestinais, tais como osteoarticulares, oftalmológicas e dermatológicas, podem ser a apresentação inicial da doença. (52,53,54,55)

Sinais de alarme, tais como sangramento nas fezes, evacuações noturnas, urgência evacuatória, febre persistente e emagrecimento, chamam a atenção para a suspeita de comprometimento sistêmico mais severo (7,8,9,52,53,54). Investigação microbiológica deve ser realizada, para excluir infecções entéricas, por bactérias patogênicas (56,57). Portanto, o achado de enterite bacteriana não exclui DII. Os sintomas clínicos mais comuns da DC incluem fraqueza, fadiga, diarreia de longa duração com dor abdominal, variações de peso e sangramento retal. Exame laboratorial geral e os biomarcadores são de grande utilidade (8,52,58,59,60). A avaliação sorológica de marcadores como

anticorpo anti-neutrófilo citoplasmático (pANCA) e anticorpo anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), tem importância complementar no prognóstico de doença (52). O ASCA positivo/pANCA negativo não é útil no diagnóstico diferencial dos fenótipos de DII. Marcadores de inflamação (calprotectina ou lactoferrina) nas fezes, embora sensíveis (97%), tem baixa especificidade (70%) (60). Níveis normais de calprotectina fecal sugerem baixa probabilidade de doença em atividade no intestino delgado e cólon. O exame de lactoferrina, não é realizado no Brasil. A endoscopia digestiva alta e baixa com intubação do íleo, devem ser realizadas, com posterior estudo histológico. Múltiplas biópsias da mucosa intestinal devem ser colhidas mesmo que o aspecto macroscópico esteja aparentemente normal (52,61). O Consenso Europeu de Histopatologia na DII, ressalta a importância da associação dos achados histológicos com o quadro clínico, resultados endoscópicos e de imagem (62). Exames de imagem, como a enterografia por tomografia computadorizada (TC) ou enterografia por ressonância nuclear magnética (RNM), se destacam na avaliação das alças do intestino delgado. A cápsula endoscópica tem o seu papel na avaliação do delgado, desde que seja descartada a possibilidade da presença de estenoses. Nos casos de doença perianal confirmada ou suspeita, a RNM de pelve para avaliação das fístulas e localização de abscessos, é de extrema importância (8).

#### **2.1.6. Tratamento da DII:**

O objetivo do tratamento da DII pediátrica é a indução, manutenção da remissão clínica e endoscópica da doença, a retomada do crescimento e desenvolvimento, além de promover melhora na qualidade de vida com menos efeitos colaterais possíveis pelos medicamentos instituídos (7,63,64). A multidisciplinaridade com a proctologia, profissionais de enfermagem, nutrição e psicologia é de grande relevância. Em adultos, a cicatrização endoscópica e histológica da mucosa intestinal (*Deep Remission/remissão profunda*) é usada como padrão ouro, porém ainda sem estudos na população pediátrica. A terapia individualizada, levando em consideração as características inerentes a cada caso, é defendida como o futuro do tratamento da DII (65,66) A dieta enteral monótona exclusiva, é bem aceita na DII como opção terapêutica inicial, principalmente na DC,

devido a disbiose, se equivalendo a indução com corticóide nos casos leves e moderados (7,67,68). A dieta enteral suplementar (NES), e aquelas que consideram a retirada de alimentos potencialmente imunogênicos e modificadores da microbiota intestinal, são alternativas por proporcionarem melhor adesão (68,69,70,71).

A terapia farmacológica contempla a utilização de imunossupressores sendo os corticosteroides a primeira linha para indução da remissão da DII, não sendo indicado no tratamento da doença perianal (7,72,73). Podem ser considerados ainda, os aminosalicilatos (CU), e os imunossupressores de segunda linha: tiopurinas, metotrexate e ciclosporina. (74)

Os fármacos de segunda linha são indicados nas formas corticorresistentes ou refratárias e corticodependentes, na DC penetrante (fistulizante), evitam recaídas no pós-operatório (75,76). Antibióticos e exploração cirúrgica sob narcose, são mandatórios na doença de Crohn perianal (7,52, 74,75,76,77,78).

Dentre os imunobiológicos, os anti-TNF quimérico infliximabe (IFX), e o humano adalimumabe (ADA), encontram-se liberados para o tratamento da DII pediátrica no Brasil. Atuam como bloqueadores do TNF $\alpha$  e são os únicos capazes de induzir a cicatrização da mucosa (78,79,80,81,82). São reservados aos casos de apresentação mais severa de doença ou nas situações em que não há resposta aos tratamentos de primeira e segunda linha, comumente associados aos imunossupressores de segunda linha, na tentativa de evitar a produção de anticorpos anti-TNF. (80,81,82).

No caso de perda de resposta ao tratamento, devemos pensar em otimizar a dose antes de realizar a troca do anti-TNF. Pacientes DC “naive” (virgem) de anti-TNF, IFX e ADA, são comparáveis em eficácia e efeitos adversos (52,81).

Na DII, as ações do TNF $\alpha$  encontram-se desreguladas, sendo esse um dos mecanismos da inflamação crônica. A terapia biológica costuma ter melhor resposta em pacientes virgens de tratamento com outros biológicos (81,82). Anti-integrina e anti-interleucina, são outras classes de biológicos, porém não estão disponíveis para a faixa etária pediátrica.

## **2.2. Aspectos dos Fundamentos da tuberculose**

### **2.2.1. Agente etiológico**

A TB é uma doença infecciosa de transmissão por via aérea, causada principalmente por *M. tuberculosis* ou bacilo de Koch (BK), que compõe, entre outras espécies, o Complexo *M. tuberculosis* (CMTB). Com as novas técnicas moleculares se investigou a coerência genômica entre as espécies tipo do CMTB (83), e foi proposto que as espécies integrantes do complexo seriam todas variantes de *M. tuberculosis* com ampla variedade de hospedeiros, a saber *M. tuberculosis var. tuberculosis*, *M. tuberculosis var. africanum* e *M. tuberculosis var. Canettii*, tipicamente isolados de humanos. *M. tuberculosis var. Bovis*, tipicamente isolado de gados, outros bovinos ou humanos. *M. tuberculosis var. caprae* é tipicamente associado a caprinos, *M. tuberculosis var. microti* é tipicamente isolado de ratazanas e outros roedores, *M. tuberculosis var. pinnipedii* é tipicamente isolado de mamíferos marinhos, *M. tuberculosis var. mungii* é normalmente isolado de mangustos e *M. tuberculosis var. orygis* é tipicamente isolado de espécies de antílopes. (83). Embora estas variantes causem a doença tuberculose no hospedeiro afetado, podem causar pouca ou nenhuma doença no hospedeiro adaptado. São bacilos aeróbios, com complexa parede celular lipídica e baixa permeabilidade, reduzindo desse modo a efetividade da maioria dos antimicrobianos e facilitando a sua sobrevivência nos macrófagos (1). Os bacilos são ditos álcool-ácido resistentes (BAAR), do ponto de vista morfotintorial, devido à quantidade de lipídios existentes em sua parede celular, que confere resistência à descoloração dos bacilos, que tomam os corantes básicos, por ácidos e álcool. Esses lipídios além de protegerem a parede contra numerosos antibióticos e agentes antimicrobianos, dificultam a extração de ácido Desoxirribonucleico (DNA) nos estudos moleculares (84). Fora do hospedeiro, sua sobrevivência no meio externo não vai além de algumas horas. O tempo de crescimento *in vitro* é, em média, 40 dias. O crescimento lento do bacilo condiciona a evolução crônica da doença (85).

### **2.2.2. Epidemiologia**

Globalmente, ~ 90% dos casos de TB estão em 30 países com alta carga da doença e o Brasil ocupa a 30ª posição (32 casos/100 mil hab.). A TB afeta pessoas de ambos os sexos e em todas as faixas etárias, mas com predominância no masculino, adultos jovens

e habitantes de países de baixa renda, sugerindo a associação da sua ocorrência com fatores socioeconômicos e com locais densamente povoados (86). A TB na criança é estimada, globalmente, em 1 milhão de casos ao ano, dos quais, em 2017, foram registrados mais de 200.000 óbitos (86). Comparado aos adultos, em crianças o número absoluto é menor, porém o problema se reveste de importância, pois é um grupo com imaturidade do sistema imune, sendo necessárias políticas de saúde públicas específicas. O *status* imunológico da criança explica o forte vínculo entre a TB e outras comorbidades, que podem ser doenças transmissíveis ou não transmissíveis, bem como tratamentos facilitadores por imunossupressores, que afetam o sistema imunológico, o que leva a um quadro de dupla carga de doença. Dos casos pediátricos, 3% dos casos novos ocorreram em menores de 15 anos de idade, dos quais os menores de 5 anos representaram 40,1% e, destes, 21,8% desenvolveram a forma extrapulmonar de TB, o que indica a fragilidade desta faixa etária (87, 88). Em 2018, foram notificados 9,4% de casos em menores de 19 anos, com predomínio da forma pulmonar em 80,1% dos casos. A taxa de cura foi de 76,8%, a de letalidade 0,8% e 10,4% a de abandono.

Em 2021, as maiores ocorrências de casos novos foram nas capitais Manaus (Região Norte, 100,2/100.000 hab.) e Rio de Janeiro (92,5/100.000 hab.). Esta, juntamente com SP (47/100.000 hab.), contribuiu com maior número de casos da região sudeste (87). Estima-se que 10% de todos os casos de TB ocorra em crianças <15 anos e que aproximadamente 650 vão à óbito todos os dias, em sua maioria antes de 5 anos de idade (87).

### **2.2.3. Imunopatogenia**

As respostas inflamatórias costumam ser atenuadas em crianças muito jovens, pelo menos em parte, para tornar possível a colonização por bactérias comensais benéficas. Infelizmente, o sistema imunológico imaturo não confere proteção contra *Mtb*. Macrófagos, neutrófilos e células dendríticas estão presentes em números baixos e têm função diminuída. Sua capacidade de produzir citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF $\alpha$ , interleucinas (IL-1 e IL-12), é reduzida, enquanto sua capacidade de produzir citocinas anti-inflamatórias, incluindo IL-10, está aumentada. Além disso, células T na infância têm um viés inerentemente deficiente na produção de interferon gama (IFN- $\gamma$ ),

favorecendo produção de citocinas, como IL-4 e IL-13, produzidas por células T CD4+ do subconjunto Th2 que não conferem proteção na infecção por *M. tuberculosis*, facilitando portanto, a progressão da doença. Nas crianças mais velhas ou adolescentes, o sistema imune está amadurecido e ao se infectar por Mtb há formação de granuloma, com células gigantes de Langhans, a partir da migração de macrófagos à região. É fundamental para a formação e manutenção do granuloma, a citocina pro-inflamatória TNF $\alpha$  (88,89,90,91,92) como também IL6.

Apesar da cascata de ativação imune, a multiplicação de bacilos continua, e há migração através dos vasos linfáticos, para os gânglios satélites, situados no mediastino, conhecido por Complexo Primário. Paralela à resposta tecidual, há o desenvolvimento da resposta de hipersensibilidade, que pode ser acompanhado de febre (1 a 3 semanas), diferente do que ocorre no adulto, em geral. O período de incubação na criança entre a inalação de Mtb e o desenvolvimento da hipersensibilidade cutânea, caracteristicamente evidenciada pelo teste cutâneo a tuberculina (TCT) ou prova tuberculínica (PT) ou reação ao Derivado Proteico Purificado de suspensão de Mtb (PPD), é de 4 a 8 semanas, podendo variar entre 2 a 12 semanas (1,2,5). Devido à proximidade dos linfonodos mediastinais com os vasos sanguíneos, há disseminação hematogênica dos bacilos, os quais podem se instalar em diversos órgãos, como o sistema nervoso central (SNC), ossos, outros linfonodos, intestino, rins ou até mesmo os pulmões, onde caracteristicamente ocorre a forma denominada tuberculose miliar. De outro modo, Mtb pode permanecer inativo por um longo período, definido como infecção latente por tuberculose (ILTb), até que haja um desequilíbrio imune no indivíduo, tornando capaz de causar doença, pulmonar ou extrapulmonar, quando do início das manifestações clínicas características (1,2,5).

Crianças mais jovens expostas a familiares com TB ativa, geralmente levam até três meses para detecção de células T produtoras de IFN- $\gamma$  específicas de Mtb pelo TCT ou IGRA. O sistema imunológico infantil tem *déficits* em múltiplos fatores que levariam rapidamente a montar uma resposta imune adaptativa à TB.

#### **2.2.4. Contextualização da infecção latente por *M. tuberculosis***

De acordo com a história natural da TB, aproximadamente 5-10% dos indivíduos

infectados com *M. tuberculosis* desenvolvem a doença durante os primeiros 2-5 anos após a infecção (93). No restante deles, a resposta imune inata eliminará totalmente a infecção sem deixar vestígios de resposta imunológica (resistência à infecção por TB) ou se manterão em um estado de resposta imune a antígenos de *M. tuberculosis* sem evidência clínica de doença ativa. (94,95) Baseado neste paradigma, estima-se haver ¼ de indivíduos infectados, globalmente, por *M. tuberculosis*, que seriam potenciais reservatórios do bacilo, podendo abrir quadro de doença por modulação da resposta imune do hospedeiro infectado (94). Isto ocorreria por fatores diversos principalmente os relacionados às doenças que levam a imunossupressão, tais como vírus da imunodeficiência humana (HIV), câncer, diabetes, transplante renal e imunoterapia imunossupressora. Os fatores imunológicos relativos ao hospedeiro tais como ativação de macrófagos, manutenção da estrutura do granuloma, células T CD4, Células T CD8, IFN- $\gamma$ , e TNF $\alpha$ , são cruciais no controle do patógeno durante a ILTB (94).

#### **2.2.5. Ocorrências clínicas da TB na criança e adolescentes**

Os sintomas e manifestações clínicas na criança podem se apresentar como quadro geral de febre, habitualmente moderada, persistente por mais de 15 dias e frequentemente vespertina. São comuns, irritabilidade, tosse, perda de peso, sudorese noturna, às vezes profusa. A hemoptise é rara. Algumas expressões clínicas estão diretamente relacionadas ao tipo de apresentação da TB. Na tuberculose pulmonar e ganglionar, podem ocorrer sibilos quando a adenopatia mediastinal comprime um brônquio, possibilitando inclusive atelectasia do segmento adjacente. Também é importante pensar em TB nos casos de pneumonia que não apresentam melhora com o uso de antimicrobianos para germes comuns. Crianças maiores que 10 anos, apresentam sintomas semelhantes a população adulta. A forma mais comum de tuberculose na infância é a pulmonar. Quando a tuberculose é extrapulmonar, os sinais e sintomas dependem dos órgãos e/ou sistemas acometidos. A forma extrapulmonar ocorre mais comumente em pessoas que vivem com o vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV/AIDS), especialmente entre aquelas com grave comprometimento imunológico (96).

### 2.2.6. Diagnóstico da TB e ILTB

O diagnóstico inicial da TB se baseia na suspeita clínica, e exames laboratoriais. Os sintomas nas crianças geralmente são inespecíficos e se confundem com infecções respiratórias próprias da infância, dificultando a avaliação. Em crianças a partir de 10 anos de idade e adolescentes, surgem formas sintomáticas semelhantes às encontradas em adultos. Os sinais, sintomas e as manifestações radiológicas dependem do tipo de apresentação da TB. O exame microscópico direto para visualização da presença de BAAR no espécime clínico deve ser realizado no sintomático respiratório, mas tem baixa sensibilidade (10% a 15%) devido a característica paucibacilar da TB em crianças (1,2,5,6). A cultura para BK, é mais sensível, permite o isolamento do bacilo e teste de susceptibilidade as drogas tuberculostáticas, mas a sensibilidade em crianças é em torno de 50% (6). Embora seja considerado padrão ouro, a cultura é onerosa, laboriosa e morosa, pois necessita de 30 a 60 dias para resultado negativo (97). O teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB GeneXpert®) é sensível e específico e está indicado, prioritariamente, para o diagnóstico de tuberculose pulmonar e laringea em adultos e adolescentes, independente do *status* do HIV; podendo ser realizado no escarro, e em outras amostras biológicas, mas na criança tem sensibilidade moderada (~66%) (6). O TRM-TB tem ainda a vantagem de fornecer o perfil de resistência do patógeno à rifampicina, droga base do esquema de tratamento da TB, mesmo para crianças (98). Além da baixa sensibilidade, a limitação destes testes também está associada a dificuldade de obtenção adequada de escarro, que pode ser minimizada pela obtenção de lavado gástrico ou broncoalveolar na criança, técnica invasiva e que requer hospitalização. No Brasil, o TRM-TB foi introduzido desde 2014, mas sua disponibilidade nos laboratórios da rede pública e o bom desempenho do teste são impactados pela necessidade de manutenção do equipamento, suprimento continuado, armazenamento adequado dos cartuchos e atualização dos profissionais. O MS recomenda que o diagnóstico de TB pulmonar em crianças e em adolescentes, negativos à baciloscopia ou TRM-TB não detectado, seja realizado com base no sistema de pontuação ou score, validado em nosso meio (1,5). Existem vários escores propostos mundialmente com concordância entre eles, de moderada a fraca. O escore nacional é

o que apresenta mais estudos de validação, com sensibilidade de 88,9% e especificidade de 86,5%. Foi introduzido como ferramenta diagnóstica para crianças em 2002, e propicia diagnóstico e intervenção terapêutica precoces mesmo em unidades básicas de saúde, sem a necessidade de exames complementares mais sofisticados e/ou profissionais especializados. A interpretação do escore se dá da seguinte forma:  $\geq 40$  pontos, configura diagnóstico muito provável e se recomenda iniciar o tratamento da TB; 30 a 35 pontos determina diagnóstico possível e é indicativo de TB, se orienta iniciar o tratamento a critério médico;  $< 30$  pontos considera a TB pouco provável, devendo-se prosseguir com a investigação na criança (99) (tabela 5).

Tabela 5. Sistema de escore para o diagnóstico da tuberculose pulmonar em crianças, com baciloscopia negativa ou TRM-TB não detectado, recomendado pelo Ministério da Saúde.

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 $\geq 10$ mm	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 $\geq$ percentil 10
0 ponto	5 pontos			
Infeção 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

**INTERPRETAÇÃO**

$\geq 40$  pontos (diagnóstico muito provável)  $\rightarrow$  recomenda-se iniciar o tratamento da tuberculose.

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

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

Fonte: Reproduzido do Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Ministério da Saúde, atualizado em 2019.

É fundamental excluir a TB ativa para afirmar a ocorrência de ILTB. Os indivíduos com ILTB não apresentam nenhum sintoma e não transmite a doença. As crianças contribuem com quase 12% da prevalência global de TB e, devido ao seu sistema imunológico imaturo, são mais propensas a desenvolverem doença ativa após infecção por *M. tuberculosis* (100,101,102); o risco em 5 anos é de 33% em crianças < 5 anos de idade. Além disso, o risco de as crianças serem infectadas por *M. tuberculosis* está associado ao grau de exposição. Crianças com contato domiciliar têm maior risco de infecção do que aquelas com histórico de exposição na comunidade (103). Portanto, melhor detecção de ILTB e manejo da TB, em crianças com exposição ao *M. tuberculosis*, é fundamental para o controle da TB. O diagnóstico de ILTB pode ser realizado por dois testes, ambos baseados na resposta imune do hospedeiro (104). O teste cutâneo a tuberculina (TCT), introduzido há mais de 100 anos por Robert Koch, também conhecido como “tuberculina velha”, ou teste de Mantoux, após Charles Mantoux estabelecer os critérios diagnósticos para a sua leitura (105). O TCT consiste na inoculação intradérmica do derivado proteico purificado (PPD) medindo-se a resposta imune celular de hipersensibilidade tardia induzida, indicada para auxiliar o diagnóstico de TB ativa em crianças. O PPD é uma mistura de proteínas precipitadas obtidas de filtrados de cultura micobacteriana, que sofreu modificações ao longo do tempo. Existem diferentes fabricantes de referência internacional (PPD-SI). Portanto, variabilidade da potência entre PPDs pode afetar o resultado do TCT (105). Sua especificidade é limitada pela reatividade cruzada do antígeno PPD com a BCG, quando esta vacina foi recentemente administrada (106), e com aqueles infectados por micobactérias não tuberculosas (MNT), embora estudos tenham mostrado ausência de reatividade cruzada com as MNT nas crianças jovens. Estudos em crianças sugeriram que a infestação helmíntica poderia interferir com os resultados dos testes imunológicos para ILTB (107). Os ensaios de liberação de interferon- $\gamma$  (IGRAs), disponíveis desde 2000, detectam *in vitro* a produção de INF- $\gamma$  por linfócitos T após estimulação com antígenos específicos de *M. tuberculosis* não compartilhados por qualquer cepa BCG ou pela maioria das micobactérias não tuberculosas. Os IGRAs comercialmente disponíveis, QuantiFERON

-Plus (QTF-Plus) e T-SPOT.TB (T-SPOT), oferecem vantagem de uma única visita para obtenção do espécime clínico (sangue) e resultados, o que diminui o absenteísmo, evita variabilidade por causa da subjetividade em interpretação observada com o TCT, sendo

mais específico que o TCT e mais sensível que a antiga versão do Quantiferon TB Gold tube. Entretanto, não é recomendado para crianças, pois naquelas < 2 anos de idade, o teste apresenta baixa sensibilidade, além de  $\geq 10\%$  de resultados indeterminados em menores de 5 anos de idade, principalmente em pacientes sob condições de imunossupressão (1,6). Assim como o TCT, tem baixo valor preditivo para progressão de doença o que limita prioriza-lo para teste de diagnóstico inicial para crianças com risco de infecção.

### **2.2.7. Tratamento da TB e ILTB**

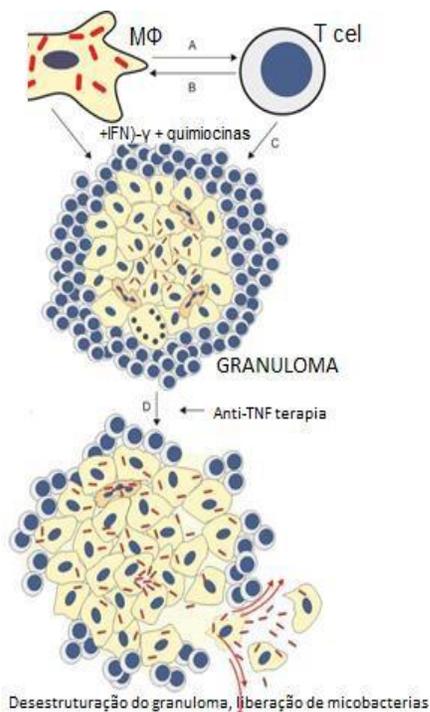
O tratamento básico atualmente recomendado pela OMS para pacientes adultos, com TB sensível às drogas tuberculostáticas (TBS), dura no mínimo 6 meses: Fase intensiva de 2 meses (isoniazida (INH), rifampicina (RIF), pirazinamida (PZA) e etambutol (EMB) e, em seguida de 4 meses com INH e RIF. A TB em crianças (<10 anos de idade), é tratada da mesma forma que no indivíduo adulto, porém com esquema sem o EMB. Suplementação com piridoxina (vitamina B6) deve ser feita em crianças com TB, desnutridas ou infectadas pelo HIV. Crianças a partir de 10 anos de idade são tratadas com o esquema e doses de adulto. A OMS recomenda tratamento de ILTB naqueles com TCT  $\geq 5\text{mm}$  ou com IGRA positivo antes do uso de anti-TNF, bem como do uso de corticosteroides (equivalente a  $> 15\text{ mg/dia}$  de prednisona por mais de 1 mês). A INH é o fármaco de escolha em qualquer faixa etária, por período de 6 a 9 meses. Crianças < 10 anos e hepatopatas, devem priorizar outra droga como a RIF por período de 4 meses. Não é recomendado repetir o tratamento da ILTB em pessoas que já se trataram para TB ou que já fizeram o curso completo de tratamento da ILTB, a não ser quando for identificada nova exposição de risco (6).

### **2.3. Tuberculose na DII**

A DC e a CU são doenças crônicas, que parecem estar associadas a uma resposta imune desordenada do hospedeiro a microrganismos ambientais, o que levaria a uma exacerbada resposta imune a nível da mucosa intestinal (7,8,52). Isto resultou na adoção de estratégias de tratamento baseadas em imunossupressores, cuja biblioteca tem aumentado ao longo dos anos, ocasionando o desenvolvimento de quadros infecciosos por outros patógenos, tais como *M. tuberculosis*. Em estudo ambulatorial realizado na

Inglaterra entre 1988-1997, observou-se que na era pré-IFX, as DIIs apresentaram-se como fator de risco para TB, comparado a população em geral, e que os medicamentos imunossupressores seriam a principal causa de tal fato (108). A introdução de terapias com drogas anti-TNF resultou em muitos casos de TB.

O TNF $\alpha$  desempenha papel singular na defesa contra infecções bacterianas, virais, e tem papel crítico na defesa do hospedeiro infectado por Mtb, pois participa da formação e manutenção do granuloma, promovendo a contenção dos bacilos e consequentemente limitando sua disseminação. Portanto, a terapia com anti-TNFs tem sido associada ao aumento do risco de reativação de várias infecções latentes, e inclusive consideradas facilitadoras da infecção por *M. tuberculosis* (108,109) Figura 1.



**Figura 1.** A resposta as bactérias e respostas inflamatórias à infecção por *Mycobacterium tuberculosis* é fortemente influenciada pela ação do fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ). A: TNF $\alpha$  derivado de macrófagos (M $\Phi$ ) atua como um co- estímulo para células T. B: TNF $\alpha$  derivado de células T inicia M $\Phi$  para atividade micobactericida. C: TNF $\alpha$  derivado de M $\Phi$  e células T (junto com interferon (IFN)- $\gamma$  e quimiocinas) induz o recrutamento e acúmulo organizado de células mononucleares em granulomas altamente estruturados. O TNF $\alpha$  e o IFN-  $\gamma$  também regulam a inflamação excessiva induzindo a apoptose das células T. D: A terapia com antagonistas do TNF resulta na desestruturação do granuloma, liberação e disseminação de micobactérias.

Adaptado de Solovic et al, 2010

Um estudo retrospectivo realizado em países com menor incidência de TB, como a Espanha (9,4/100.000 hab.), mostrou que 7/423 pacientes DII/anti-TNF desenvolveram TB, dos quais 6 eram previamente TCT e Rx negativos. Em outro estudo, realizado em duas outras regiões da Espanha para determinar os fatores de risco em pacientes DII que desenvolveram TB, o tratamento com anti-TNF e hospitalização foram os principais fatores, sendo que em > 50% dos pacientes a incidência da TB foi associada ao uso de anti-TNF após 12 meses de tratamento (110). Em Portugal (22/100.000 hab.), estudo retrospectivo entre 2010-12, 25/765 pacientes com DII ou doença reumatológica ou psoríase/anti-TNF desenvolveram TB, dos quais 13/17 apresentaram TCT e Rx negativos (111). Por outro lado, é importante mencionar que a pergunta sobre ter tido contato com TB pode fornecer informação pouco relevante já que muitas vezes os indivíduos desconhecem os sinais e sintomas da doença, ou não dão essa informação por medo de preconceito, negam o contato, ou simplesmente não se lembram. Estima-se que os anti-TNF tenham influência na elevação do risco de reativação da ILTB em 2 a 3x quando comparados a população geral adulta, além de impactar negativamente o desfecho na ocorrência da TB ativa. Tal fato torna-se ainda mais relevante em áreas endêmicas para TB, como o Brasil, onde a ILTB pode ter alta incidência, principalmente em estados de alta carga de bacilos como o Rio de Janeiro e São Paulo que apresentaram o maior número de casos novos da região Sudeste em 2019 (1,2,3). O MS considera os indivíduos em uso de anti-TNF ou corticosteroides, candidatos a investigação de ILTB (6). Em estudo retrospectivo realizada em SP com pacientes juvenis acometidos por artrite idiopática com indicação para tratamento com anti-TNF, o rastreamento para ILTB e a profilaxia, antes da aplicação da imunoterapia, foram efetivos para prevenir o desenvolvimento de quadros de TB, e o TCT foi o indicador mais sensível para ILTB (11). No Brasil, são raras as informações sobre a eficiência do protocolo de rastreamento para ILTB em pacientes pediátricos portadores de DII com indicação para tratamento com anti-TNF.

### **2.3.1 Protocolos de rastreios**

O rastreamento da ILTB deve passar pela exclusão da doença ativa. O MS preconiza que o

diagnóstico da ILTB deve ser realizado na atenção básica, referências secundárias e terciárias, devendo-se ter atenção especial às populações com maior risco de adoecimento. O diagnóstico da ILTB deve ser feito por TCT ou IGRA, (sendo o último ainda não disponível na rede), Rx de tórax (para descartar TB ativa) e inquérito epidemiológico. A *North American Society* (NASPGHAN) e a *European Society* (ESPGHAN) *for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*, recomendam o inquérito epidemiológico dando destaque a imigrantes e história de viagem, TCT, IGRA e Rx de tórax.

Portanto, estudos avaliando os casos de DII que, ao longo do tratamento com anti-TNF desenvolveram TB mesmo após aplicação do protocolo de investigação para ILTB em crianças, forneceriam subsídios para discutir melhores estratégias para identificar riscos de ILTB, principalmente em áreas endêmicas para TB e ILTB.

### **3. JUSTIFICATIVA**

Crianças, em idades cada vez mais precoces, foram diagnosticadas com DII de fenótipos variados ocasionando alta taxa de morbidade, hospitalização e impacto negativo na qualidade de vida. Mundialmente, várias Associações de Gastroenterologia (*American College of Gastroenterology*, *American Gastroenterological Association*, *Asian Organization for Crohn's and Colitis*, *Asia Pacific Association of Gastroenterology*, *European Crohn's and Colitis Organization-ECCO*, NASPGHAN e ESPGHAN) recomendam o rastreio de TB em pacientes portadores de DII com indicação de tratamento com anti-TNF, para identificar e tratar preventivamente a ILTB. Portanto, tem-se desenvolvido um conjunto de normas para este fim. No Brasil, dados epidemiológicos de crianças com DII são raros, e ainda mais raro o conhecimento do impacto naqueles submetidos ao tratamento com anti-TNF no desenvolvimento da TB. O MS recomenda para estes pacientes triagem por TCT e Rx, e obter conhecimento informado de contato prévio com TB pré anti-TNF terapia. Portanto, frente a precariedade de dados sobre a frequência de DII em crianças e estudos avaliando a frequência de TB em unidades ambulatoriais hospitalares que acompanham crianças e adolescentes com DII/anti-TNF após triagem por este conjunto de normas nacional, o presente estudo caracterizará os

casos de DII atendidos e acompanhados em duas unidades ambulatoriais da região sudeste, em cidades com endemicidade alta de TB, como o Rio de Janeiro (92,5/100.000 hab.), e mais moderada, como São Paulo (47/100.000 hab.) (2). O Setor de gastroenterologia do Hospital Federal dos Servidores do Estado (HFSE-RJ), realiza diagnóstico e acompanhamento terciário da população pediátrica com DII, atendendo pacientes com até 19 anos incompletos. O Ambulatório de Transição de Gastroenterologia do HCFMU-SP, caracteriza-se como centro de referência para atendimento de adolescentes com suspeita ou em tratamento de DII. Ambas as unidades de saúde possuem número expressivo de crianças que procuram os serviços para assistência específica ao diagnóstico e acompanhamento de DII.

Portanto, este trabalho, por meio de coleta e divulgação dos dados analisados, poderá identificar prioridades e falhas, e fomentar a vigilância constante. Este trabalho está em consonância com os objetivos do programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Instituto Oswaldo Cruz (IOC)/Fiocruz, os quais visam a formação técnico-científica e acadêmica inicial para o desenvolvimento de estudos descritivos, analíticos e experimentais em Medicina Tropical.

Este estudo pretende demonstrar que sendo o Rio de Janeiro e São Paulo cidades que alcançaram nos últimos anos desenvolvimento econômico importante, a DII aumentou ao longo dos anos, nas unidades de estudo. Pretende ainda sugerir que a triagem realizada atualmente, utilizando protocolo padronizado do MS para investigação de fatores de risco para ILTB e TB em crianças portadoras de DII com indicação de tratamento com anti-TNF, não é suficiente para garantir o não desenvolvimento de quadro de TB em áreas endêmicas, principalmente em localidades de alta carga de tuberculose.

## **4.OBJETIVOS**

### **4.1 Geral**

Caracterizar os aspectos demográficos, clínicos e terapêuticos em crianças portadoras de DII atendidas em duas unidades ambulatoriais hospitalares localizados no Rio de Janeiro e São Paulo, no período de e 2009 e 2019.

### **4.2 Específicos**

- ✓ Descrever as características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais
- ✓ Identificar a frequência de ILTB pré anti-TNF entre as unidades de saúde
- ✓ Identificar casos de TB pós triagem e pós anti-TNF
- ✓ Descrever o desfecho do tratamento para TB

## **5. METODOLOGIA E ESTRATÉGIAS**

**5.1 Tipo de Estudo:** Retrospectivo, observacional, descritivo, tipo série de casos.

**5.2 Local:** O estudo foi realizado no Ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica do HFSE-RJ e no ambulatório de Transição em Gastroenterologia do HCFM-USP, SP. O HFSE-RJ caracteriza-se hospital terciário vinculado ao SUS, atendendo pacientes pediátricos de 0-19 anos incompletos, através do Sistema de Regulação do Rio de Janeiro (SISREG-RJ) que contempla todo o Estado-RJ. O HCFM-USP, constitui hospital terciário sendo o ambulatório de transição referência para DII, recebendo pacientes de todo território nacional.

**5.3 População Elegível:** crianças e adolescentes com diagnóstico firmado de DII em todas as suas formas de apresentação, de ambos os sexos e de qualquer etnia, tratados e assistidos, ambulatoriamente, no HFSE-RJ e HCFM-USP.

**5.4 Critérios de Inclusão:** Idade de 0 a 19 anos incompletos, diagnóstico firmado de DII de qualquer forma de apresentação no período de 2009 a 2019, tratados ou não com diferentes classes de imunossupressores, e aqueles tratados com o imunobiológico anti-TNF, os quais foram incluídos na análise dos testes de triagem para TB/ILTB pré anti-TNF, e na prevenção do desenvolvimento de TB pós tratamento.

**5.5 Critérios de Exclusão:** Indivíduos com DII com história pessoal prévia recente ou atual de TB assim como o contato íntimo com indivíduos com TB. Indivíduos com prontuário incompleto para o diagnóstico de DII, para uso de anti-TNF e parâmetros

laboratoriais e clínicos para TB/ILTB. Indivíduos transferidos para outras instituições, pois embora diagnosticados nas instituições de estudo, não concluíram o seguimento.

**5.6 População de estudo:** Crianças e adolescentes, com diagnóstico firmado de DII que se adequaram aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos.

**5.7 Descrição do processo de coleta de dados:** A população elegível foi identificada por meio da revisão de prontuários selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Para tal, os prontuários foram solicitados aos arquivos das unidades ambulatoriais participantes, assim como os exames radiográficos e/ou de tomografia computadorizada foram recuperados para comprovar diagnóstico de TB naqueles que evoluíram para TB sob a ação dos Anti-TNF ou para auxiliar excluir TB nos investigados para LTBI. A coleta, de dados epidemiológicos, clínicos, radiológicos e laboratoriais, foi realizada a partir de revisão de prontuários e respectivo registro na ficha de coleta de dados confeccionada para o estudo (Anexo A). Este estudo não fez contato com os pacientes ou seus familiares e, portanto, foi solicitada liberação do termo de consentimento informado e esclarecido e do termo de anuência por se tratar de dados secundários, retrospectivos, onde apenas os responsáveis pela pesquisa tiveram acesso ao banco de dados pessoais dos pacientes, os quais foram inseridos codificados

### 5.8. Descrição das variáveis

Variáveis	Tipo	Definição	Resultados possíveis
Sexo	Categórica	Sexo declarado pelo indivíduo e/ou seus cuidadores e anotado no prontuário	Feminino ou Masculino
Idade	Numérica	Em anos completos	0 a 18 anos
Bairro de Residência	Categórica	De acordo com distribuição geoespacial da municipalidade	Bairros
Cômodos na residência	Numérica	Quantidade	1 a >4
Peso para idade	Categórica	Em percentil, de acordo com o gráfico da NCHS <sup>1</sup>	Menor ou maior que o percentil 3
Ano do diagnóstico DII	Numérica	Ano da notificação	2009 a 2019

Classificação diagnóstica da DC	Catagórica	Classificação de Paris	Anexo 1 (pág.71)
Classificação diagnóstica da CU	Catagórica	Classificação de Paris	Anexo 2 (pág.71)
Imunossupressores em uso para DII	Catagórica	Primeira ou segunda linha	Corticosteróide (1mg/kg), Azatioprina (2mg/kg), Metotrexate (15mg/m <sub>2</sub> )
tratamento anti-TNF	Numérica	Ano do início	Entre 2009 a 2019
Anti-TNF administrados	Catagórica	Tipo: quimérico ou humano	Infliximabe (5mg/kg) ou Adalimumabe (80mg/40mg)
Índice PCDAI início anti-TNF	Numérico/ catagórica	Índice de atividade de doença de Crohn	< 10: remissão 11-30:doença moderada > 30: doença moderada a grave

Índice PUCAI início anti-TNF	Numérico/categórica	Índice de atividade de colite ulcerativa	< 10: remissão 10-34: doença leve 35-64: doença moderada >65: doença grave
História de contato com caso de TB <sup>1</sup>	Categórica	Contato com caso de TB pulmonar bacilífero	Sim ou não
Grau de parentesco com o contato de TB	Categórica	Relação familiar ou social	Pai, mãe, demais familiares e amigos
TCT (PT)	Numérica/ Categórica	Diâmetro da endureção cutânea em mm	<b>Reator:</b> ≥10mm se vacinado com BCG há menos de 2 anos ou ≥5mm se vacinado com BCG há mais de 2 anos ou não vacinado; ou <b>Não-reator:</b> < 5mm
Tempo entre realização do TCT (PT) e diagnóstico de TB ativa	Numérica	Temporalidade até o diagnóstico	Meses
Rx	Categórica	Alterações das imagens com probabilidade de TB	Baixa Intermediária Alta
Tomografia de tórax (TC)	Categórica	Alterações das imagens com probabilidade de TB	Baixa Intermediária Alta
Vacinação com BCG	Categórica	Confirmação no cartão de vacinação	Sim ou não
Testes para HIV	Categórica	Sorologia e/ou carga viral	Positivo ou negativo
Forma clínica de TB desenvolvida após início de anti-TNF	Categórica	De acordo com a classificação radiológica	Intratorácica <sup>3</sup> ou extrapulmonar
Tempo de abertura do quadro TB após início anti-TNF	Numérica	Data diagnóstico	Meses
Diagnóstico locorregional	Categórica	De acordo com o órgão ou sistema afetado	Pulmonar, pleural, miliar, ganglionar, óssea, intestinal, meníngea e/ou outras
Sintomas ao diagnóstico de TB	Categórica	Lista com sintomas	Sim ou não para cada um dos sintomas
Sintomas suspeitos de TB há mais de 3 semanas	Categórica	Pelo menos um dos sintomas referidos com duração ≥3 semanas até o diagnóstico de TB estabelecido	Sim ou não

Tratamento	Categórica	Esquema de antimicrobianos inicialmente utilizados	RIP (rifampicina, isoniazida e pirazinamida, RIPE (acrescenta o etambutol) ou outro
Esquema básico	Categórica	Esquema básico para tratamento de TB de acordo com a idade	Sim ou não
Duração do tratamento da TB	Numérica	Em meses	Quantidade de meses
Mudança do tratamento	Categórica	Alteração de ao menos um dos antimicrobianos utilizados ao longo do período de tratamento	Sim ou não
Motivo da mudança do esquema de tratamento	Categórica	Razão pela qual houve mudança do tratamento	Resistência antimicrobiana, efeitos adversos, mudança de diagnóstico e/ou outros
Desfecho	Categórica	Desfecho do caso de TB	Cura <sup>4</sup> , abandono <sup>5</sup> , recidiva ou óbito

<sup>1, 2, 3</sup> O National Center for Health Statistics (Centro Nacional de Estatística em Saúde) dos Estados Unidos, é usado como referência no Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil do Ministério da Saúde (MS).

<sup>4</sup> cura definida por registro em prontuário por alta médica após o respectivo período de tratamento (6-9 meses).

<sup>5</sup> abandono definido como o doente que, após iniciado o tratamento para TB, deixou de comparecer à unidade de saúde por mais de trinta dias consecutivos, após a data aprazada para o seu retorno.

## 5.9 Análise de dados

Para a entrada de dados, foi construído um banco através do Microsoft Office Excel® e posteriormente transferido para o software Prism® para análise estatística. A análise descritiva foi apresentada sob forma de tabelas, expressos em frequência (n) e percentual (%) para dados categóricos; e média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo para dados numéricos.

A análise estatística incluiu gráficos, tabelas, testes paramétricos e não paramétricos. O teste exato de Fisher foi aplicado nas variáveis qualitativas. Nas variáveis quantitativas foram aplicados os testes t de Student e Mann-Whitney, para a diferença

entre a média de dois grupos. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos para  $p\text{-valor} \leq 0,05$ .

#### **5.10 Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa**

Instituto Oswaldo Cruz (IOC)/Fiocruz, CAAE no. 43370521.8.1001.5248

## 6. Resultados

Um total de 119 pacientes na faixa etária de 0 a 19 anos incompletos, com diagnóstico firmado de DII de qualquer forma de apresentação, foram atendidos em ambas unidades estaduais de saúde participante no estudo, no período de 2009 a 2019. A maioria assistida no ambulatório de transição do HCFM-USP (74/119, 62%), enquanto no ambulatório de gastroenterologia pediátrica do HFSE-RJ, foram 38% (45/119).

### **Análise demográfica e clínica da DII pediátrica atendidas no HCFM-USP e HFSE-RJ**

Considerando que a DII pediátrica é uma doença ainda pouco estudada em nosso meio, faremos inicialmente uma análise descritiva de todos os casos atendidos no período (n=119). Os dados demográficos desta população, nas duas unidades de saúde, não diferiram significativamente quanto ao gênero, embora os do sexo masculino tenderam a ser mais afetados. A idade média foi de  $12,8 \pm 3,8$ , mas a população do HCFM-USP tende a ser em média mais velha que as crianças notificadas com DII no HFSE-RJ, porém sem diferença significativa ( $p=0,209$ ) (Tabela 6).

Estratificando os pacientes por faixa etária, observou-se que 5% são crianças  $\leq 5$  anos, 19% são  $\leq 10$  anos e a maioria, adolescentes (76%). Embora o número de adolescentes atendidos no HFSE-RJ seja menor, não há diferença significativa comparado a unidade de saúde de SP ( $p=0,0833$ ). As condições de moradia dos participantes atendidos no HCFM-USP foram significativamente menos adequadas que os atendidos no HFSE-RJ, já que  $> 40\%$  tem apenas 2 a 3 cômodos na sua habitação ( $p=0,0047$ ), enquanto que a maioria atendida no HFSE-RJ relata habitar em moradias de mais de 4 cômodos (tabela 6).

Tabela 6. Dados demográficos de crianças e adolescentes atendidas com DII no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFM- USP) e no Hospital Federal dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro (HFSE-RJ), de 2009 a 2019.

Variáveis	Número de casos/total (%)			P valor
	Total N = 119	HCFMU-SP N= 74	HFSE-RJ N=45	
Idade média $\pm$ DP <sup>1</sup>	12,8 $\pm$ 3,8	13,6 $\pm$ 3,6	11,7 $\pm$ 3,9	0,209
Faixa etária (anos)				
$\leq 5$	6 (5)	2 (2,7)	4 (8,9)	0,1978
$\leq 10$	23 (19)	12 (16,2)	11 (24,4)	0,3394
$> 10$ a 19 incompletos	90 (76)	60 (81,1)	30 (66,7)	0,0833

Sexo				
Feminino	48 (40,3)	32 (43,2)	16 (35,6)	0,4456
Masculino	71(59,6)	42 (56,7)	29 (64,4)	
Cômodos na casa				
1	1 (0,8)	1 (1,4)	0 (0,0)	
2 a 3	40 (33,6)	31 (43,1)	8 (18,2)	<b>0,0047</b>
+4	78 (65,5)	40 (55,5)	36 (81,8)	

<sup>1</sup> desvio padrão.

Dentro do município do Rio de Janeiro, maior número de casos de DII (n=8/42, 19%) residem em bairros localizados na Área de Planejamento (AP) 5 (4 casos em Campo Grande e um caso em Guaratiba, Santíssimo e Senador Camará, respectivamente) e um na cidade de Nova Iguaçu, adstrita a Campo Grande, seguido da AP1, AP2 e AP3 com 4 (9,5 %) participantes cada, e AP4 com um (2,4%) participante (Figura 1). O restante dos pacientes reside em outros 16 municípios do RJ (n=18, 43%). Para dois pacientes, não havia informação do local de residência. Note-se que a AP5 apresenta os menores Índices de Progresso Social (IPS<60) comparado as outras AP (IPS Rio 2016) (Figura 2).

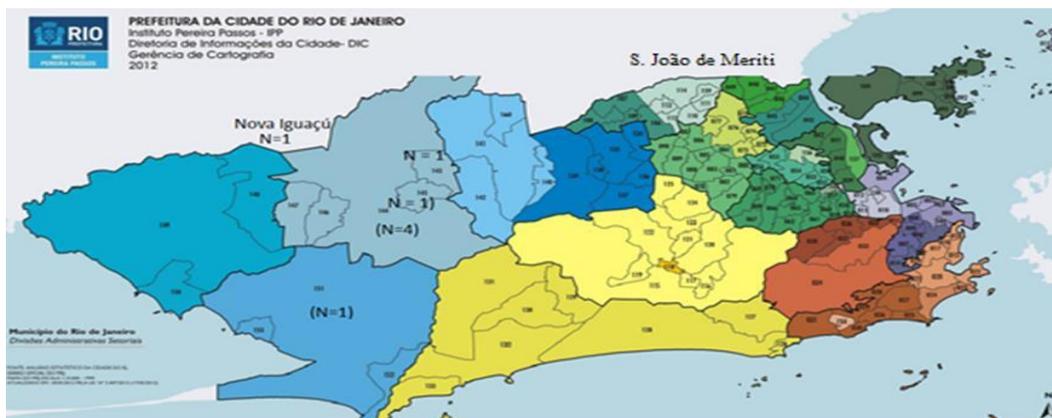


Figura 2. Mapa representativo do município do Rio de Janeiro com suas Áreas de Planejamento (AP), e Divisões Administrativas Setoriais, onde a AP5 (em sobre tons de

azul) contribuiu com o maior número de pacientes notificados com DII no Hospital Federal dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro (HFSE-RJ), de 2009 a 2019.

Fonte: [http://www.rio.rj.gov.br/dlstatic/10112/5148142/4145881/ListadeBairroseAPs\\_Mapa](http://www.rio.rj.gov.br/dlstatic/10112/5148142/4145881/ListadeBairroseAPs_Mapa)

Em ambas as instituições, mais da metade dos casos de DII foi por doença de Crohn (>56,8%), seguida da colite ulcerativa (40%), já as colites indeterminadas, foram raras (<3 %) (Tabela 7). É importante esclarecer que as colites não classificadas não são uma forma separada de DII, que requerem classificação independente, mas é um estágio da DC ou CU cujo fenótipo é indefinido. A distribuição das formas clínicas que acometem as crianças e adolescentes atendidas nestas unidades de saúde são similares ( $p=1,000$ ) (Tabela 7). Analisando a razão CU:DC, que representa a média da razão CU (combinada com doença inflamatória intestinal não classificada) para a razão DC, nas unidades estudadas, confirma a predominância de DC em relação a CU (0,676), embora no HCFM-USP a razão de CU:DC seja maior (0.762) que no HFSE-RJ (0,55).

Tabela 7. Distribuição das formas clínicas da Doença Inflamatória Intestinal (DII), em crianças e adolescentes, atendidas no HCFM-USP e no HFSE-RJ, de 2009 a 2019.

Forma clínica de DII	Número de casos/total (%)			P valor
	Total N = 119	HCFMU-SP N = 74	HFSE-RJ N = 45	
Doença de Crohn	71(60,5)	42 (56.8)	29 (64,5)	1,000
Colite ulcerativa	45 (37)	30 (40,5)	15 (33,3)	
Colite não classificada	3 (2,5)	2 (2,7)	1 (2,2)	

Os dados antropométricos das crianças e adolescentes estavam disponíveis para todos e, embora não significante ( $p=0,071$ ), no momento do diagnóstico da DII, observou-se frequência maior (44,4%) de atendidos no HFSE-RJ com peso baixo para a idade ( $P<3$ ) quando comparados com os pacientes do HCFM-USP, enquanto neste último, houve maior frequência de notificados (73%) com peso adequado para a idade quando comparados aos do HFSE-RJ (Tabela 8).

Tabela 8. Distribuição de percentil (P) de peso ao diagnóstico de DII para idade das crianças e adolescentes atendidos no HCFM-USP e no HFSE-RJ, de 2009 a 2019.

Peso ao diagnóstico <sup>1</sup> X Idade	Número de casos/total (%)			P valor
	Total N = 119	HCFM-USP N= 74	HFSE-RJ N=45	
Peso ≥ P3	79 (94,1)	54 (73)	25 (55,6)	0,0713
Peso < P3	40 (5,9)	20 (27)	20 (44,4)	

<sup>1</sup> de acordo com a classificação da *National Center for Health Statistics* (NCHS) percentil ≥3 indica peso adequado para a idade. Percentil <3: indicativo de baixo peso para a idade.

O principal objetivo do tratamento da DII é proporcionar a cicatrização da mucosa, redução das complicações da doença e melhora da qualidade de vida do paciente. Majoritariamente, os participantes diagnosticados com DII no período, foram tratados com associação de imunossuppressores, isto é, corticosteroide e antimetabólico (79,1 %, Azatioprina – análogo da purina, metotrexato – inibe ácido fólico), enquanto monoterapia foi administrada para apenas 16,8% dos pacientes, mas sem diferença significativa entre as unidades de saúde ( $p \geq 0,1493$ ). Nove participantes não fizeram uso de imunossupressor por apresentarem a forma leve da doença (Tabela 9).

Tabela 9. Tipos de imunossuppressores administrados às crianças e adolescentes atendidos com DII no HCFM-USP e no HFSE-RJ, de 2009 a 2019.

Imunossuppressores	Número de casos/total (%)			P valor
	Total N=110	HCFM-USP N=68	HFSE-RJ N=42	
Corticóide (C)	8 (7,2)	2 (2,9)	6 (14,2)	0,5236
Azatioprina (Az)	11 (10)	8 (11,7)	3 (7,1)	0,5271
Metotrexato (M)	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (2,3)	0,3818
C + Az	87 (79,1)	57 (83,8)	30 (71,4)	0,1493
C + M	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (2,3)	0,3818

C + Az + M	2 (1,8)	1 (1,4)	1 (2,3)	1,0000
Não fizeram uso	9	6	3	

A classificação de Paris é importante para determinar o estado da doença ao diagnóstico e para o acompanhamento de sua evolução. A DC é classificada de acordo com a idade ao diagnóstico, sítio intestinal afetado (localização), comportamento das alterações no sítio afetado (estenosante, penetrante, doença perianal), enquanto a CU é classificada quanto a extensão e gravidade da inflamação. Dos pacientes com DII tratados com classe única de imunossupressor, a maioria (16/20, 80%) com diagnóstico de CU, apenas 1/16 (6,3 %) das crianças, de 8 anos de idade, desenvolveu quadro grave (S1) de pancolite (E4). O restante dos pacientes, três eram adolescentes, dos quais 2 mais jovens, com 10 e 12 anos respectivamente e um paciente com 17 anos, portadores de DC inflamatória e/ou penetrante. Dos pacientes tratados com múltiplos imunossupressores mais da metade (47/90, 52,2%) apresentavam idade média de 13,77 ± 1,95, portanto adolescentes jovens (A1b), onde a maioria (39/47 83%) na idade ≤15 anos. A frequência de crianças acometidas com DC localizada no terço distal íleo +/- limitado ao ceco (L1), foi significativamente maior do que em adolescentes (p=0,0001). A DC Ileocolônica (L3) foi mais observada entre os adolescentes mais jovens (A1b), seguido da colônica entre os mais velhos, porém sem diferença significativa (p=1,000). Considerando os pacientes de todas as faixas etárias de diagnóstico (A1a, A1b, A2), a DC inflamatória (B1) foi a mais frequente (42,1 %, 32/65), seguido de 17/65 (26,1 %) casos com DC inflamatória e penetrante. O restante dos pacientes sofria de CU, dos quais 11/25 (44 %) desenvolveram quadro grave (S1), todos em multiterapia (tabela 10).

Tabela 10. Classificação de Paris de crianças e adolescentes notificados com Doença Crohn ou Colite Ulcerativa estratificadas de acordo com o tratamento por multidrogas (MultT) ou monoterapia (MonoT) imunossupressora, no HCFM-SP e no HFSE-RJ, de 2009 a 2019.

Doença Crohn	Número (N)/Total (%)		
	A1a	A1b	A2
Idade ao diagnóstico	(0<10anos)	(10<17 anos)	(≥17 anos)

		MultiT	MonoT	Multi T	MonoT	Multi T	MonoT
Localização	Comportamento	N=8	N=1	N=47	N=3	N=10	N=0
L1		7 <sup>1</sup>		3		1	
	B1	5		2		1	
	B2						
	B3	2					
	B1_B2						
	B1_B3	1					
	B2_B3			1			
L2			1	5	1	1	

B1	1	3	1	1
B2		1		
B3				
B1_B2				
B1_B3		1		
B2_B3				

L3		38	2	8
----	--	----	---	---

B1		17		4
B2		1		
B3		3		
B1_B2		4		1
B1_B3		11	1	3
B2_B3		2	1	

L4b		1		
-----	--	---	--	--

B1				
B2				
B3				
B1_B2				
B1_B3				
B2_B3		1		

Colite Ulcerativa		N=25	N=16
----------------------	--	------	------

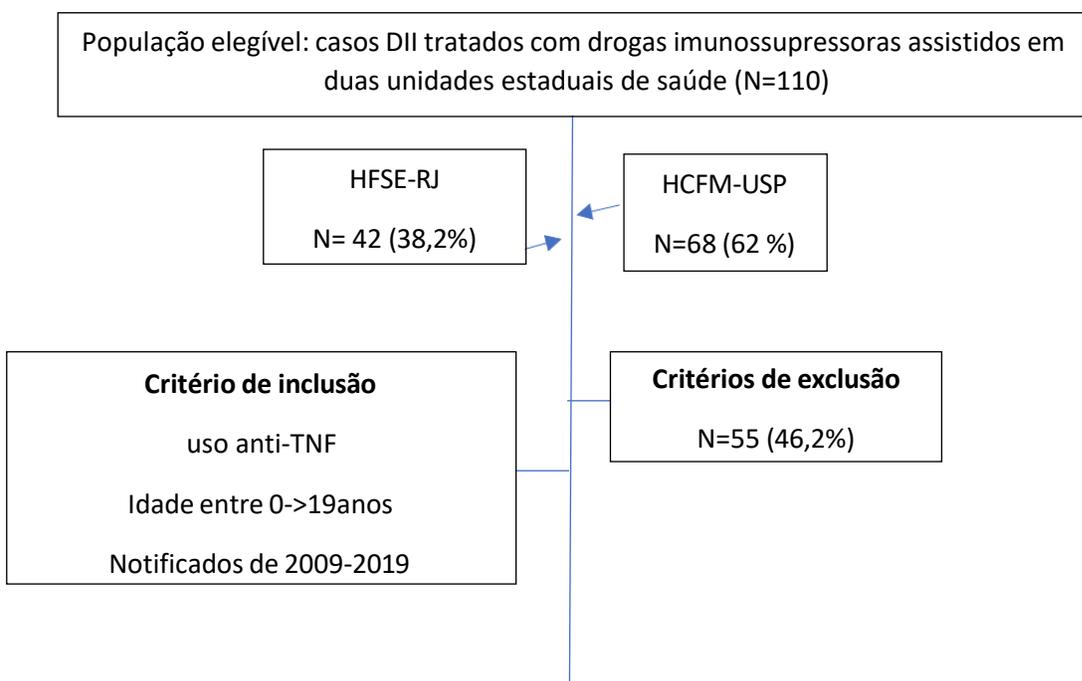
Extensão	Gravidade	MultiT	MonoT
E1		1	1
S0			1
S1		1	

E2	2	
S0	2	
S1		
E3	15	9
S0	10	9
S1	5	
E4	7	6
S0	2	5
S1	5	1

<sup>1</sup> p=0,0001. MultiT:multiterapia, MonoT: monoterapia. Dç Crohn: A1a:<10anos, A1b:10-17 anos, A2:>17 anos. L1:1/3 distal íleo, limitado ao ceco, L2:colônica, L3: ileocolônica, L4b:alto distal ao ângulo de Treitz e proximal ao 1/3 distal íleo. B1:não estenosante e não penetrante, B2:estenossante,B3:penetrante, B2-3:penetrante e estenosante, G0: sem déficit de crescimento, G1:com déficit de crescimento. CU:E1:proctite ulcerativa, E2:CU esquerda, distal a flexura esplênica, E3:extensa, distal a flexura hepática,E4:pancolite, S0: não grave, S1 grave.

## **Análise dos casos de DII pediátrica tratados com imunobiológicos no HCFMU-SP e HFSE-RJ**

Das crianças com DII tratadas com imunossupressores (110/119, 92,4 %), 58,2% (64/110) foram submetidas a tratamento com imunobiológico anti-TNF, dos quais a maioria atendida na unidade do HCFM-USP (48/64, 82,8%) e o restante no HFSE-RJ (16/64, 17,2%) (figura 3).



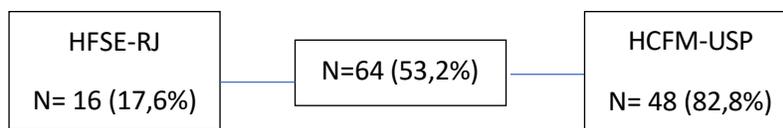


Figura 3. População arrolada no estudo submetida a tratamento com imunobiológico anti- TNF. HFSE-RJ:Hospital Federal dos Servidores do Estado, HCFM-USP:Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da universidade de SP, Anti TNF: inibidor do fator de necrose tumoral.

A distribuição dos casos/ano mostra que no período de 2012 a 2015 o número médio de casos ( $8 \pm 3,16$ ) foi 3 e 2 vezes maior em relação aos períodos posterior ( $2,6 \pm 1,63$ ) e anterior ( $2,6 \pm 2,07$ ), respectivamente (Figura 4). Se observa aumento ascendente do número de casos ( $n= 16$ ) nos anos mais recentes (2017-19), enquanto entre 2009-11 a curva era decrescente.

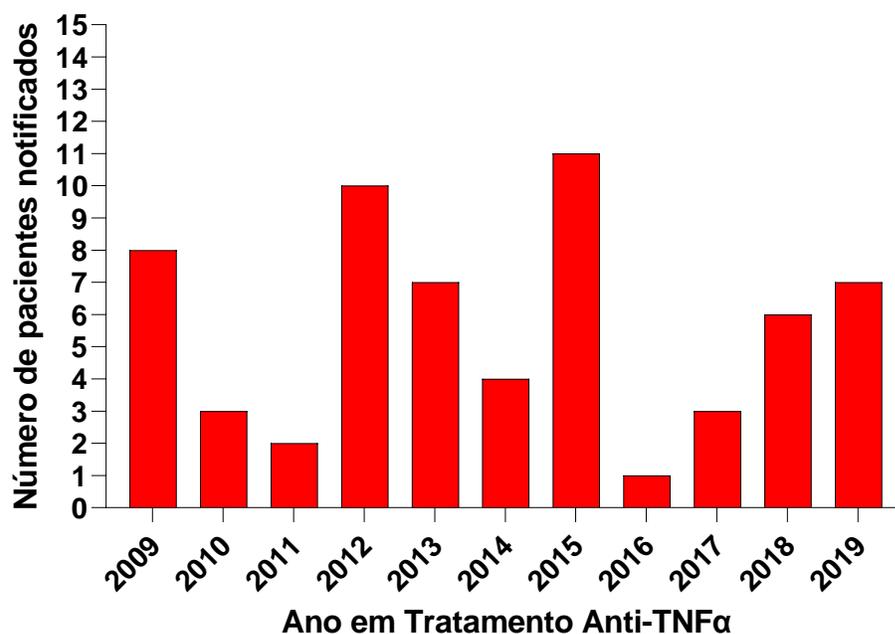


Figura 4. Distribuição de crianças e adolescentes notificados com DII tratadas com anti-TNF, estratificados de acordo com o ano em tratamento no HCFM-USP e no HFSE-RJ, de 2009 a 2019.

Estratificando as notificações de acordo com a unidade de saúde de atendimento, observou-se que no HFSE-RJ os casos mantiveram uma certa regularidade ao longo dos anos, entretanto no HCFM-USP, aumento de casos entre 2012-15 ( $n = 26$ ), mas nos anos seguintes o número caiu, próximo aos dos primeiros anos do estudo ( $n = 10 \times 8$ ) (Figura 5)

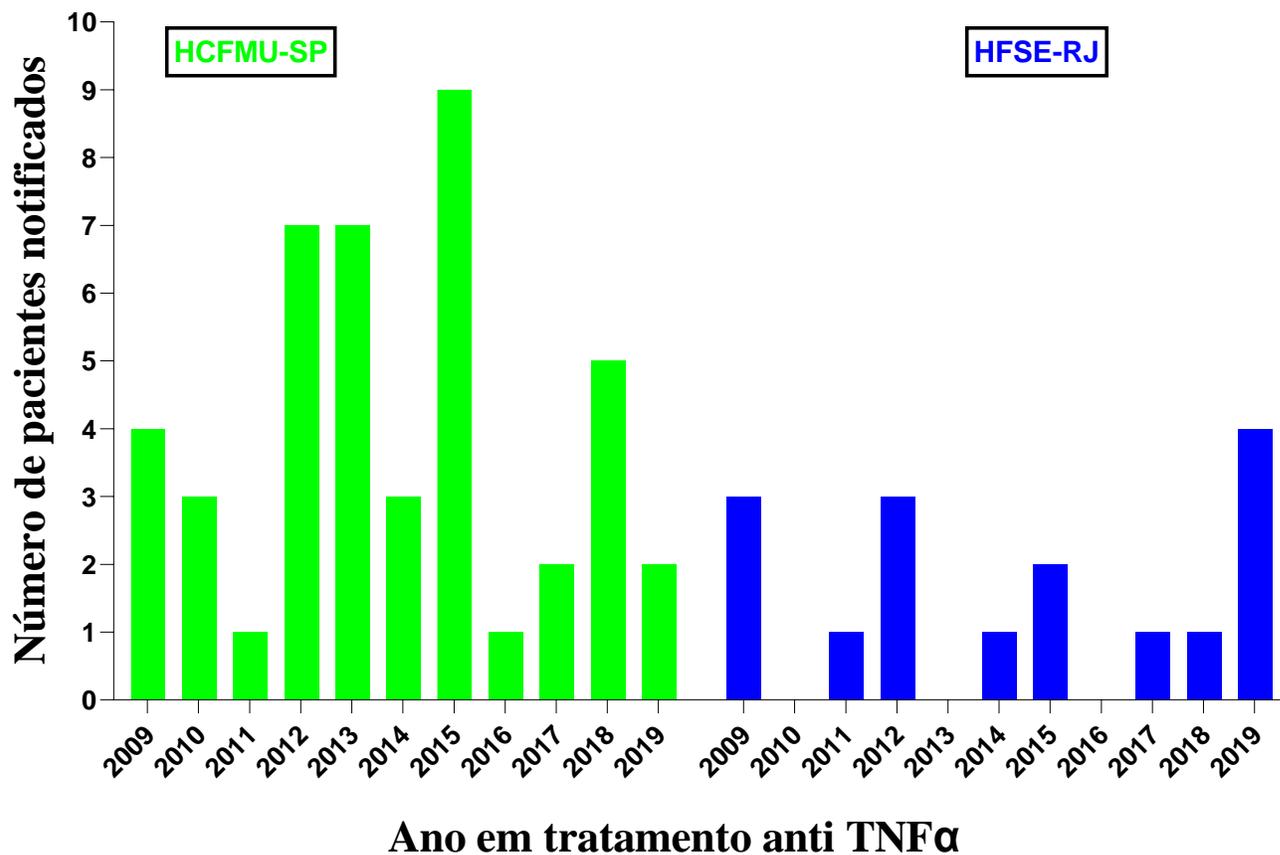


Figura 5. Número de crianças e adolescentes diagnosticados com DII e tratadas com anti-TNF, estratificados de acordo com o ano de início do tratamento nos hospitais de atendimento, HCFMU-SP e HFSE-RJ, de 2009 a 2019.

Dos 64/110 (58,2 %) pacientes submetidos ao tratamento com imunobiológico anti-TNF, a frequência de casos no HCFMU-SP (48/74, 64,8 %,  $p = 0,0044$ ) foi significativamente maior que no HFSE-RJ (16/45, 35,5%). A média de idade dos pacientes notificados não diferiu do total de pacientes notificados com DII tratados com imunossupressores, e do mesmo modo, tendem a ser do sexo masculino. Todos os pacientes do HFSE-RJ informaram ter condições de moradia melhores que os atendidos no HCFMU-SP ( $p=0,0015$ ) (Tabela 11). Portanto, aproximadamente dois quintos dos pacientes submetidos a tratamento com anti-TNF no HCFMU-SP tem condições de moradia menos adequadas, comparados aos atendidos no HFSE-RJ.

Tabela 11. Dados demográficos de crianças e adolescentes com DII, tratadas com drogas anti-TNF, estratificados de acordo com a unidade de saúde de atendimento HCFM-USP e HFSE-RJ, de 2009 a 2019.

Variáveis	Número de casos com tratamento anti-TNF/total (%)			P valor
	Total	HCFM-USP	HFSE-RJ	
	64/119 (53,8)	48/72 (59,5)	N=16/45 (35,5)	
Idade média±DP <sup>1</sup>	13,9 ± 4,09	13,3 ± 4,0	11,5 ± 5,24	0,1552
Sexo				
Feminino	28 (40,3)	22 (45,8)	6 (37,5)	0,776
Masculino	36 (59,6)	26 (54,1)	10 (62,5)	
Cômodos na casa				
1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
2 a 3	19 (29,6)	19 (39,5)	0 (0,0)	0,0015
+4	45 (70,3)	29 (60,4)	16 (100)	

<sup>1</sup> desvio padrão.

O índice pediátrico de atividade de Doença de Crohn (PCDAI), caracteriza-se por pontuação que leva em consideração dor abdominal, número de evacuações, sensação de bem-estar geral, valor do hematócrito e da velocidade de hemossedimentação (VHS), albumina, peso e estatura, velocidade de crescimento, características do abdome e presença de doença perianal. Classifica a atividade da doença de Crohn em remissão, moderada e moderada-grave. O índice pediátrico de atividade de Colite Ulcerativa (PUCAI) compreende a presença de dor abdominal, sangramento retal, consistência fecal, número de evacuações em 24h, evacuações noturnas e nível de limitação de atividade. O mesmo classifica a atividade de Colite Ulcerativa em leve, moderada e grave. Em análise das frequências de pacientes notificados relativos a estes índices no momento do diagnóstico da DII (n=116), comparados ao momento pré-introdução da administração de anti-TNF (n=64), compreendendo a parcela que necessitou da terapia anti-TNF nas duas instituições de saúde estudadas e que estavam disponíveis para análise, observamos que embora sem diferença significativa (p=0,076) maior frequência de pacientes com PCDAI moderado-grave foram atendidos em HCFM-USP (70,2% vs

51%), enquanto o PUCAI moderado foi similarmente mais frequente em ambas as instituições (70% vs 64.2%). Portanto, em geral, a maioria das crianças ao diagnóstico inicial de DII já apresentavam quadros moderados a grave em ambas as instituições (Tabela 12). O PUCAI grave ao diagnóstico pode levar com mais frequência a uma evolução clínica insuficiente e necessidade de uso do imunobiológico anti-TNF considerando que 50% (2/4) dos pacientes do HFSE-RJ e 100% dos pacientes do HCFM-USP com PUCAI grave foram submetidos ao anti-TNF. Por outro lado, um pequeno número de pacientes com índice moderado evoluiu para grave e a doença ainda que moderada necessitou de tratamento com imunobiológico, principalmente na unidade saúde de SP.

Tabela 12. Índices pediátricos de atividade de Doença de Crohn (PCDAI) e de atividade de Colite Ulcerativa (PUCAI) no momento do diagnóstico inicial de DII (n = 116) e pré anti-TNF (n = 64), disponíveis para análise, das crianças e adolescentes, estratificados de acordo com a unidade de saúde de atendimento, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFM-USP) e Hospital Federal dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro (HFSE), de 2009 a 2019

PCDAI	Número de casos/ total (%)			P valor
	Todos	HCFM-USP	HFSE-RJ	
ao diagnóstico				
inicial de DII	N= 72 (100)	N=45 (100)	N=27 (100)	
Moderada	25 (34,7)	12 (48)	13 (49)	
Moderada-Grave	47(65,3)	33 (70,2)	14 (51)	0.076
<hr/>				
PUCAI	N= 44	N=30	N=14	
ao diagnóstico				
inicial de DII				
Leve	6 (13,6)	5 (16,7)	1 (7,1)	
Moderada	30 (68,2)	21 (70)	9 (64,2)	>0,4068
Grave	8 (18,2)	4 (13,3)	4 (28,7)	

PCDAI	Número de casos/total (%)			P valor
	Todos	HCFM-USP	HFSE-RJ	
Pré anti-TNF <sup>1</sup>	N= 49	N= 40	N=9	
Moderada	12 (24,4)	10 (25)	2 (18,1)	1,000
Moderada-grave	37 (75,5)	30 (75)	7 (63,6)	
PUCAI	15	13	2	
Pré anti-TNF				
Leve	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Moderada	6 (40)	6 (46,2)	0 (0,0)	0.4857
Grave	9 (60)	7 (53,8)	2 (100)	

<sup>1</sup> PUCAI e PCDAI por ocasião do agravamento da doença havendo indicação para tratamento com antagonista do fator de necrose tumoral.

Como mostrado anteriormente, a maioria dos pacientes diagnosticados com DII recebeu o esquema tradicional sequencial de tratamento, partindo de medicações menos agressivas para mais agressivas (*step-up*), conforme a resposta clínica de cada criança, deixando como última opção a terapia com anti-TNF. Entretanto, antes de iniciar o tratamento com os imunobiológicos, é mandatório avaliar cuidadosamente o *status* de tuberculose latente nas crianças. Assim, avaliamos a resposta ao rastreio de ILTB realizado por inquérito epidemiológico, Rx de tórax, para descartar TB ativa, e/ou TCT, conforme recomendado pelo MS, inclusive o *status* vacinal com a BCG e sorologia para HIV, neste grupo de crianças e adolescentes que foram tratados com anti-TNF. Conforme mostrado na tabela 13, todos os pacientes foram vacinados com BCG no primeiro ano de vida, pois esse imunizante é obrigatório no calendário de vacinação nacional (dado confirmado pela caderneta de vacinação) e possuíam resultado de sorologia para HIV negativa. Foi observado que apenas 2 adolescentes (2/64, 3,1 %), de 16 anos e do sexo masculino, foram reatores ao TCT, não apresentando nenhuma outra alteração sugestiva de TB à radiografia de tórax ou contato conhecido com TB, ambos atendidos no HCFM-USP (2/48, 4,2%), enquanto no HFSE-RJ, nenhum caso de ILTB

foi identificado. Os adolescentes identificados com ILTB tinham peso adequado para a idade ao diagnóstico de DII e pré anti-TNF, são moradores da zona sul de São Paulo, um em bairro nobre e outro em bairro de alta criminalidade. Ambos foram submetidos ao tratamento preventivo para TB por quimioprofilaxia com isoniazida por 6 meses, antes de iniciar a administração do imunobiológico anti-TNF, o IFX, que foi mantido após o tratamento preventivo para ILTB. A maioria dos pacientes estavam em uso de algum imunossupressor, seja corticóide, azatioprina ou ambos, no momento da realização do TCT, inclusive os dois adolescentes que foram reatores ao TCT.

Tabela 13. Frequência de infecção tuberculosa latente (ILTB) pré-tratamento com anti-TNF em crianças e adolescentes com doença inflamatória intestinal estratificados de acordo com a unidade de saúde de atendimento, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFM-USP) e Hospital Federal dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro (HFSE-RJ), de 2009 a 2019

Variáveis de rastreio <sup>1</sup> para ILTB pré anti-TNF	Número (%)		
	Total N = 64	HCFM-USP N = 48	HFSE-RJ N = 16
Inquérito de contato prévio recente ou atual com TB +	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
TCT (PT) reator	2 (3,1)	2 (4,2)	0 (0,0)
BCG	64 (100)	48 (100)	16 (100)
Alterações radiológicas de probabilidade TB			
Sem alteração	64 (100)	48 (100)	16 (100)
Sorologia para HIV+	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Imunossupressor em uso pelos TCT reator			
C+AZ	100	100	100
C	0 (0,0)	0 (0,0)	0(0,0)

<sup>1</sup> Ações preconizadas pelo Ministério da Saúde, Brasil. TB – tuberculose. TCT (ou PT) – enduração  $\geq 10$  mm ao Teste cutâneo a Tuberculina ou Prova Tuberculínica. BCG – vacinação por bacilo de Calmette Guérin (confirmado pela caderneta de vacinação). HIV – vírus da imunodeficiência humana. TNF: Fator de necrose tumoral. C- Corticoide. AZ- azatioprina

Os anti-TNF disponíveis, e liberados no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o uso pediátrico, compreendem o IFX e ADA. Assim, analisando as crianças e adolescentes que receberam tratamento com anti-TNF observou-se que em ambas as unidades estudadas, o IFX foi preferencialmente administrado (33/64, 51,5%), enquanto 6 (9,3%) pacientes, que iniciaram o tratamento com ADA, foram tratados em SP. Em 39% (25/64) dos casos, foi necessária, em algum momento do tratamento, a substituição do IFX pelo ADA devido a falha de resposta e/ou reação adversa (Tabela 14). Infelizmente, não havia informação nos prontuários por quais razões ocorreu a substituição dos medicamentos, entretanto não é incomum que o paciente produza anticorpos contra o IFX com o decorrer do tempo de seu uso, fazendo-se necessária a administração de imunossupressor como azatioprina ou metotrexate em comboterapia para diminuir esse efeito. As reações adversas que norteiam a troca do anti-TNF são as do tipo anafiláticas, que mesmo após a diminuição da velocidade de infusão e/ou administração de anti-histamínicos e corticóide prévios a infusão, podem ainda, colocar o paciente em risco.

Tabela 14. Tipos de esquema terapêutico de anti-TNF utilizados no tratamento das crianças e adolescentes, estratificados de acordo com a unidade de saúde de notificação, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFM-USP) e Hospital Federal dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro (HFSE-RJ), de 2009 a 2019

Anti-TNF <sup>1</sup>	Número pacientes tratados (%)			
	Total N= 64 (100)	HCFM- USP N=48 (75)	HFSE-RJ N=16 (25)	
IFX <sup>2</sup>	33 (51,5)	24 (50)	9 (56,2)	
ADA <sup>3</sup>	6 (9,3)	6 (12,5)	0 (0,0)	1,0000
IFX → ADA <sup>4</sup>	25 (39)	18 (37,5)	7 (43,7)	

<sup>1</sup> antagonista do Fator de necrose tumoral, <sup>2</sup> Infliximabe, <sup>3</sup> Adalimumabe. <sup>4</sup> alguns pacientes precisaram substituir o tratamento com IFX por ADA.

Assim, dos pacientes que fizeram uso de anti-TNF, seja devido à gravidade de doença ou falha terapêutica dos imunossuppressores, em todos, exceto quatro (60/64, 93,7%) a comboterapia foi aplicada, caracterizada pelo uso de imunossupressor associado ao anti-TNF, não havendo diferença significativa ( $p = 0,5654$ ) na frequência de pacientes entre as instituições (Tabela 15). Portanto, a comboterapia foi necessária na quase totalidade dos pacientes.

Tabela 15. Associação terapêutica imunossupressor e antagonista do fator de necrose tumoral (comboterapia) a qual foram submetidos as crianças e adolescentes, estratificados de acordo com a unidade de saúde de notificação, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFM-USP) e Hospital Federal dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro (HFSE-RJ), de 2009 a 2019

Comboterapia <sup>1</sup>	Número de pacientes (%)			P valor <sup>1</sup>
	N Total	HCFM-USP	HFSE-RJ	
	64	48	16	
Sim	60 (93,7)	44 (91,6)	16 (100)	0,5654
Não	4 (6,2)	4 (8,3)	0 (0,0)	

associação de imunossupressor e antagonista do fator de necrose tumoral.

Analisando os pacientes que receberam anti-TNF, ao longo do tratamento, observou-se que nenhum dos acompanhados no HCFM-USP desenvolveu quadro de TB ativa, entretanto aqueles acompanhados no HFSE-RJ, 3/16 pacientes (18,8%) abriram quadro de TB ativa, mostrando frequência geral de 4.7% (3/64). Assim como os casos de ILTB, detectados pré anti-TNF no HCFM-USP, estes três pacientes fizeram uso prévio de corticóide à inoculação da TCT. Os diagnósticos de TB pós anti-TNF foram feitos em anos diferentes e a média de idade dos pacientes foi de  $13,3 \pm 3,8$ . As formas clínicas de apresentação diferiram, tratando-se de TB pulmonar, TB intestinal e neuro TB (abscesso cerebral/tuberculoma intracerebral e meningoencefalite). Dessa forma, o tratamento foi distinto sabendo-se que o tratamento da neuro TB é mais prolongado. A abertura dos casos de TB, entre o início do tratamento com anti-TNF e diagnóstico da TB, surpreendeu o espaço de apenas um mês para o caso de TB pulmonar, enquanto que os casos de TB extrapulmonar ocorreram 19 meses e 21 meses pós início do anti-TNF. O caso com intervalo de tempo equivalente a 1 mês, sugere que tenha sido um possível caso de ILTB cujo diagnóstico não foi alcançado com os testes de rastreios então utilizados. O fato de

estar em uso de corticóide pode ter contribuído para mascarar os resultados dos testes de rastreio, entretanto os ILTB identificados no HCFM-USP também estavam em uso de corticóide e foram detectados pelos testes de rastreio. Todos os 3 pacientes que desenvolveram TB ativa foram tratados com esquema RIPE, tendo a cura como desfecho. Os três casos recebiam o imunobiológico IFX e foram oriundos de municípios ou bairros do Rio de Janeiro com alta prevalência de tuberculose (>65/100.000 hab.) (tabela 16). Portanto, em regiões com alta prevalência de TB, o manejo do rastreio talvez necessite de adequações para minimizar falhas na detecção de ILTB pré anti-TNF e pós anti-TNF.

Tabela 16. Características dos casos de tuberculose ativa (TB) desenvolvida por crianças e adolescentes com doença inflamatória intestinal (DII) pós-terapia anti-TNF, no Hospital Federal dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro (HFSE-RJ), de 2009 a 2019

Características	Pacientes (P)		
	P1	P2	P3
Idade (anos)	9	15	16
Sexo	M	F	M
Peso x Idade	≥3	≥3	<3
Cômodos na moradia	≤3	≤3	≤3
Local moradia (AP/RA) <sup>1</sup>	AP3.6 /114 <sup>2</sup>	S.J.M	AP3.6/107 <sup>3</sup>
Incidência de TB da AP	Δ 80,6/100.000 hab. <sup>4</sup>	65,5/100.000 hab. <sup>5</sup>	Δ 80,6/100.000 hab. <sup>4</sup>
DII	DC	DC	CU
PCDA ou PUCAI	moderada	grave	grave
Uso prévio de imunossupressor	C+AZA	C+AZA	C+AZA
Anti-TNF administrado	IFX	IFX	IFX
Tempo TB pós Anti-TNF (meses)	19	1	21
Forma clínica da TB	Intestinal	pulmonar	Neurológica <sup>6</sup>
Sintomas clínicos	Tosse, Emagrecimento	Tosse	Sudorese

		Adinamia	Adinamia Emagrecimento
Imagem Probabilidade Rx tórax para TB	Baixa	alta	Baixa
Imagem Probabilidade TC tórax para TB	nr	alta	nr
Tratamento TB	RIPE	RIPE	RIPE
Tempo de tratamento TB (meses)	6	6	9
Mudança no tratamento TB	Não	Não	Sim
Motivo mudança tratamento TB	NA	NA	Manifestação grave de TB
Desfecho do tratamento TB	cura	cura	cura
Desfecho tratamento DII pós tratamento TB	manutenção	Manutenção	Troca imunobiológico

<sup>1</sup> AP: área programática, RA: região administrativa, Rx: radiografia, TC: tomografia computadorizada, nr: não realizada, NA: não se aplica, IFX: infliximabe, C: corticóide, AZA: azatioprina, RIPE: rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol, DC: doença de Crohn, CU: colite ulcerativa Δ: taxa de incidência média de TB de 2009 a 2016

<sup>2</sup> Pavuna, <sup>3</sup> Anchieta. SJM: São João de Meriti. <sup>4</sup> Boletim Epidemiológico da Tuberculose 2008-2016 (<http://www.rio.rj.gov.br/documents/73801/181dbb1c-78db-4a95-a709-5888f93bdfd2> - acessado em 30/04/2022). <sup>5</sup> SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO, Secretaria De Vigilância Epidemiológica, CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO: TUBERCULOSE NO ESTADO RJ. ANÁLISE DO ANO DE DIAGNÓSTICO 2019. ([http://www.riocomsaude.rj.gov.br/Publico/MostrarArquivo.aspx?C=j%2FgTIADI\\_pqE%3D](http://www.riocomsaude.rj.gov.br/Publico/MostrarArquivo.aspx?C=j%2FgTIADI_pqE%3D) - acessado em 01/05/2022). <sup>6</sup> abscesso cerebral/tuberculoma intracerebral e meningoencefalite

## 7. Discussão:

O Brasil é um país multifacetado sócio e economicamente e há poucas informações sobre a DII, principalmente na população pediátrica. O GEDIIB encontra-se empenhado na confecção do banco nacional de DII pediátrica, mas resultados ainda não foram publicados. Assim, devido à falta de dados, realizamos um estudo retrospectivo observacional, contemplando os casos de DII em crianças acompanhadas por um período de 10 anos, em duas unidades de saúde localizadas em dois estados de maior produto interno bruto (PIB) no Brasil, São Paulo e Rio de Janeiro (112), caracterizando aspectos sociodemográficos e clínicos das DIIs em crianças e adolescentes. A frequência de ILTB e TB ativa foi alvo especial quanto a assertividade dos testes de rastreio

preconizados nas crianças antes de iniciar o tratamento com anti-TNF. Esses imunobiológicos são os únicos aprovados pelas principais agências de vigilância sanitária nacional e internacional, em crianças maiores de 6 anos, capazes de induzir a remissão de doença, cicatrização da mucosa e consequentemente impactar positivamente na qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, favorecem a abertura de casos de tuberculose, entre outras doenças oportunistas.

Considerando o total de casos de DII identificados em ambas instituições estudadas, a frequência de crianças com <5 anos, <10 anos e adolescentes foi similar a descrita em localidades de países desenvolvidos (113). Todavia, comparando as duas unidades de saúde, no HFSE-RJ a frequência de crianças <10 anos portadoras de DII foi maior que em HCFM-USP, porém, a ocorrência de adolescentes atendidos nesta unidade foi maior que no HFSE-RJ, o que não se surpreende tendo em vista os dados terem sido colhidos em ambulatório de transição em Gastroenterologia Pediátrica, embora sem diferença significativa ( $p \geq 0,0833$ ).

A DII é menos comum em países em desenvolvimento, mas, à medida que se tornam mais desenvolvidos, a incidência de DII também aumenta. Os dados obtidos na coorte estudada podem sugerir mudanças nos hábitos alimentares das crianças e adolescentes, visto que a industrialização dos alimentos introduziu o consumo de comidas processadas, *fast food* e etc., que são menos nutritivas e mais gordurosas. Entretanto, outros fatores podem estar envolvidos tais como influências genéticas, ambientais e microbianas do hospedeiro que convergem resultando em resposta imune desregulada da mucosa contra a microbiota comensal do intestino. Estudo realizado com crianças imigrantes de países em desenvolvimento para países desenvolvidos, mostram aumento de DII entre estas crianças, similar às nativas, concluindo os autores que a mudança no estilo de vida das imigrantes predispõe a DII (114). Outros fatores de risco para DII em criança foram aventados, como parto por cesariana, o não uso do aleitamento materno, ingestão de gordura na dieta e exposição a antibióticos (115,116,117,118). Nosso estudo não foi desenhado para avaliar o *status* alimentar ou mesmo outros fatores de risco, mas é sugestivo o fato da maioria habitar moradias mais adequada ( $\geq 4$  cômodos), principalmente as atendidas no HFSE-RJ, inferindo melhor condição para obtenção de alimentos gordurosos e processados, entretanto como não estava disponível o índice de massa corporal, que é mais fidedigno, qualquer inferência

é mera especulação. Por outro lado, 1/5 dos pacientes do RJ são de áreas de baixo índice de Progresso Social, assim outros fatores estariam convergindo para a DII. Portanto, estudos específicos necessitam ser realizados para melhor compreensão dos fatores de risco da DII pediátrica no Brasil.

Estudo de revisão sistemática (119), mostrou o Brasil com razão de casos de CU maior que DC ( $CU:DC \geq 1$ ), exceto nas unidades federativas de Alagoas (0,481), Rio de Janeiro (0,679) e Mato Grosso do Sul (0,596). Proporção de  $UC:DC = 1,617$  foi obtida em estudo retrospectivo envolvendo adultos atendidos em um centro de referência para DII em Salvador (BA) (120), entretanto nas unidades de saúde aqui estudadas, em período de tempos similares, os casos de CU são menores que DC ( $CU:DC \leq 0,762$ ), principalmente na unidade do RJ (0,552). De fato, o perfil da razão  $CU:DC$  vem se alterando com o maior diagnóstico de DC nos países mais industrializados, e na medida que países em desenvolvimento evoluem para uma melhor economia, industrialização e ocidentalização de exposições ambientais, como por exemplo dieta alimentar, maior proporção de diagnóstico de DC é esperado. São Paulo e Rio de Janeiro são estados do Brasil com as maiores rendas per capita, enquanto Bahia encontra-se em sexto lugar (112), o que explicaria a predominância de diagnóstico de DC em nosso estudo, aliado a um melhor acesso a saúde pública, pois ambos hospitais possuem serviço especializado no atendimento à DII, assistência as mulheres grávidas e outros serviços à atenção à saúde. Interessantemente, notou-se uma certa periodicidade no número de casos ao longo dos anos, pois a média de casos aumentou em 3x no período de 2012 a 2015 relativo aos anos anteriores e posteriores, ocorrendo com maior expressividade na unidade de SP onde se observou número de casos 3x maior ( $n=26$ ) comparado aos anos anteriores ( $n=9$ ) e mais de 2 x comparados aos anos posteriores ( $n= 11$ ), isto poderia estar associado a um melhor acesso a saúde pública e melhoria sócio econômica. Entretanto, o nosso dado corrobora estudo de base populacional realizada através de dados do Programa Governamental do Sistema Único de Saúde Brasileiro (SUS) onde foi demonstrado aumento das taxas de prevalência de DII no estado de São Paulo entre 2012 e 2015 (50). Na unidade de saúde do RJ, o número de casos entre 2015-19 se manteve estável nos anos seguintes, entretanto estudo multicêntrico no Brasil seria necessário para investigar a situação da saúde pública nas capitais.

A TB, inclusive na Região das Américas, permanece um problema de saúde pública. Em

2019 estimou-se que havia 290.000 casos de todas as formas da doença e a despeito de um lento declínio no número de mortes nos últimos anos, a incidência de TB continua a aumentar. Apesar dos avanços na introdução e expansão dos testes moleculares rápidos, a falha na detecção se manteve em torno de 52.000 casos, o que favorece a manutenção da cadeia de transmissão do bacilo da tuberculose. Assim, é preocupante que em 2019, estimou-se que 88,1% dos casos de TB nas Américas ocorreram em 12 países, mas mais da metade estava concentrada em apenas três países: Brasil (33,1%), Peru (13,4%) e México (10,3%). Este quadro, principalmente no Brasil, enseja uma reflexão sobre a existência de uma população latentemente infectada por *M. tuberculosis* que em algum momento, havendo desequilíbrio da resposta imune, pode vir a abrir um quadro de TB ativa. Geralmente, as pessoas que estão em risco de desenvolver TB ativa podem ser divididas em duas categorias, aqueles com maior probabilidade de exposição a pessoas com TB ativa, não tratada, e aqueles que possuem condições clínicas, ou outros fatores associados, a um aumento do risco de progressão de ILTB para TB ativa. Entre os fatores de risco para o desenvolver TB ativa encontram-se aqueles que possuem condições clínicas que requerem uso prolongado de corticosteróides ou outros agentes imunossupressores, como anti-TNF. Em nosso estudo, os pacientes pediátricos apresentaram em maior frequência PCDAI e PUCAI moderado-grave e moderado e grave, respectivamente, tanto no início do diagnóstico da DII como no momento pré-tratamento com imunobiológico e, previamente, submetidos a tratamento com imunossupressores, predominantemente, em multiterapia com corticóide e azatioprina (tabela 4). Portanto, constituindo-se em grupo de risco para desenvolver TB ativa, pois são pacientes que vivem em área de alta incidência de TB, estando sujeitos a exposição com pacientes com TB ativa, principalmente no Rio de Janeiro, pois é um dos estados da federação que apresenta coeficiente de incidência maior (67,4/100.000 hab.) que o nacional (32/100.000 hab.). Entretanto, é interessante observar que nenhum dos pacientes tratados apenas com imunossupressores, no nosso estudo, desenvolveu TB ativa.

Por outro lado, a população de pacientes que tiveram indicação para tratamento com imunobiológico anti-TNF, devido a evolução do PCDAI ou do PUCAI moderado-grave e moderado ou grave, mesmo na vigência de imunossupressores, casos de exposição ao

*M. tuberculosis*, identificados por TCT positivo, porém sem nenhuma evidência clínica, radiológica e microbiológica de doença ativa definidos como ILTB, foram encontrados em dois adolescentes (2/64, 3,1 %), ambos da unidade de SP (2/48, 4,2%) e nenhum na unidade do RJ. Estudos de triagem de tuberculose em pacientes pediátricos com doenças inflamatórias intestinais elegíveis ao tratamento com imunobiológico, mais especificamente os anti-TNF, embora encontrado na literatura mundial, estão ausentes na literatura nacional. Estudo em unidade de reumatologia pediátrica da Universidade de São Paulo com pacientes com artrite reumatóide (AR), em uso de anti-TNF, a triagem para ILTB identificou a mesma frequência obtida em nosso estudo para DII (3/69, 4,3%) (119), e em ambos estudos, o IFX foi o principal anti-TNF administrado. Um outro estudo, realizado na Turquia, analisou, similarmente ao nosso estudo, isto é, de forma observacional retrospectiva, pacientes pediátricos portadores de DII submetidos ao tratamento com anti-TNF, resultando em frequência maior de ILTB (14,8%) dos 115 casos e um caso desenvolveu TB ativa (1/130, 1,3%) (120,121). Já em outro estudo conduzido por Kılıc et al (2012) com 144 crianças recebendo anti-TNF neste país, a frequência de ILTB foi menor 4,8% (122), entretanto maior frequência no estudo de Girit et al. (123) (28,1%) com 57 crianças com doenças autoimunes, porém nenhum desenvolvimento de TB ativa. Assim, como em nosso estudo com DII em SP, as crianças com AR, do estudo de Girit et al (123), não desenvolveram TB ativa, mostrando positiva implicação do tratamento preventivo de ILTB no desenvolvimento de TB em pacientes imunossuprimidos. Diferentemente do estudo da Turquia, envolvendo crianças portadores de diferentes doenças inflamatórias, em nosso estudo, a frequência de desenvolvimento de TB ativa, pós tratamento com anti-TNF, foi mais que o triplo (3/67, 4,3%) e associado exclusivamente a unidade de saúde HFSE-RJ (3/16, 18,8%). Esta alta frequência é preocupante comparada a outros estudos, em geral, realizados com DII em adultos durante o tratamento com anti-TNF. Em Portugal 3,3 % de desenvolvimento de TB ativa foi descrito em uma população de 765 pacientes adultos. Na Espanha, frequência menor (1,2%, 4/329) foi encontrada entre pacientes adultos com DII pós tratamento com anti-TNF. Provavelmente, a baixa frequência de TB ativa nos pacientes em uso de anti-TNF, pode ser atribuída a baixa prevalência de TB nestes países europeus, 16/100.000 hab. e 7/100.000 hab. (86), respectivamente. Já em recente e único estudo nacional realizado em Salvador (BA), que possui média de coeficiente de incidência (CI) para TB de 41,48/100.000 hab., entre 2008-2019, 10,9% dos pacientes

DII em adultos foram diagnosticados e tratados para ILTB porém desenvolveram TB em frequência baixa (2,6%), comparado ao nosso estudo (120) e similar aos países de baixa incidência de TB. Outro estudo em adultos, realizado em Fortaleza, Ceará, mostra frequência de casos de TB ativa, em pacientes tratados com imunobiológicos, mais elevada (6,3 %, 5/79) de acordo com o CI de TB (CI=  $\Delta$  33/100.000 hab. entre 2008-2018) em uma população envolvendo adultos portadores de diferentes doenças autoimunes e tratados com anti-TNF (124). Entretanto, em nosso estudo, frequência nula de TB ativa foi observada nas crianças DII atendidos no HCFM-USP, mesmo sendo residentes de uma região cujo CI médio de TB, no período do estudo, foi de 41,48/100.000 hab. (125). Estes dados corroboram que a incidência de TB, bem como a imunossupressão produzida pelos imunobiológicos, são fatores de risco para infecção e doença neste grupo de pacientes, mesmo em áreas de baixa endemicidade para TB. Estes dados sugerem que a triagem para infecção por Mtb talvez deva ser realizado antes e ao longo do tratamento com imunobiológicos favorecendo minimizar a abertura de quadros de TB em recentemente infectados. Pode, também, estar associado a uma melhor aplicação dos testes de triagem para TB e melhorias na atenção e integração dos programas de saúde e às famílias dos pacientes.

A alta frequência (18,8%) de TB ativa na população de DII/anti-TNF assistida no HFSE-RJ, provavelmente está associada as altas incidências de TB nas localidades de residência dos pacientes (>65/100.000 hab.). Outros fatores podem também estar envolvidos como falha ou ausência de acompanhamento socioepidemiológico das famílias dos pacientes, a acurácia na aplicação dos testes de triagem, principalmente o TCT, ou imunossupressão da resposta de hipersensibilidade tardia do paciente, principalmente aquele que desenvolveu quadro de TB pulmonar um mês depois do início do tratamento com anti-TNF, devido ao uso de comboterapia (C + AZA + anti-TNF). O estudo em adultos DII de Salvador (BA) (120) demonstrou que a associação de anti-TNF + AZA aumenta o risco relativo bruto de TB para 9,03 vezes. Em outro estudo, realizado em SP, no serviço de gastroenterologia da Escola de Medicina, 37/1040 (3,6%) pacientes DII desenvolveram TB ativa e a maioria (27/37, 73%) foi tratada com anti-TNF, dos quais todos, exceto 8, por comboterapia (70,3 %), incluindo a tiopurina ou metotrexato. Portanto, o uso de imunossupressores, juntamente com o anti-TNF, constitui-se fator de risco aumentado para o desenvolvimento da TB, associado ou não ao coeficiente de

incidência mais alto para TB. Uma possível explicação para o risco de TB sob uso de comboterapia pode ser em função do mecanismo de ação dos imunobiológicos, entre estes o IFX (anticorpo monoclonal quimérico) e ADA (anticorpo monoclonal unicamente humano), que são os únicos permitidos no Brasil para a classe pediátrica, e com os quais os pacientes deste estudo foram tratados. Tanto *in vitro* como *in vivo*, sabe-se que estes Anticorpos monoclonais antagonistas do TNF transmembrana, levam a apoptose de células T, e conseqüentemente fragilizam a integridade do granuloma favorecendo a conversão de ILTB a TB ativa, mecanismo este não utilizado por outros anti-TNF como o etanercepte, pois é uma proteína de fusão dimérica que se liga ao receptor do fator de necrose tumoral (TNFR) humano de 75 kilodalton (p75) ligado à porção Fc da IgG1 humana, bloqueando a interação do TNF com TNFR da superfície celular. Estudos *in vitro* mostra que inativa o TNF sem causar lise de células envolvidas no sistema de resposta imune (126). Além disso, os anticorpos monoclonais possuem o domínio CH1 onde o componente C3 do sistema complemento se liga mediando a lise de células T que expressam TNF, mecanismo este não utilizado pelo etanercepte. Sabe-se que a produção insuficiente de IFN- $\gamma$  também é importante na reativação da tuberculose latente e, enquanto os anti-TNF inibem a produção de IFN- $\gamma$  induzida pelos antígenos de *M. tuberculosis*, outros imunobiológicos como abatacepte e tocilizumab não possuem este mecanismo de ação (126,127). Portanto, o nosso estudo corrobora que a comboterapia AZA + IFX pode ser o predominante fator de risco para TB ativa em DII, na unidade do RJ.

O papel essencial da produção de IFN- $\gamma$  por células T na proteção imunológica contra Mtb é sabido, mas a correlação entre a magnitude de resposta da célula T produtora de IFN- $\gamma$  e o grau de proteção é deficitária. Estudo em crianças vacinadas com BCG nos primeiros anos de vida demonstrou que não há correlação entre proteção e a frequência ou perfil de citocinas expressas pelas células T em resposta específica a micobactérias presentes no sangue (127). Do mesmo modo, estudos em animais de experimentação não evidenciaram nenhuma correlação entre proteção e a frequência de células T produtoras de IFN- $\gamma$ ; no entanto, a rapidez com que as células T produtoras de IFN- $\gamma$  específicas para Mtb alcançam o local da infecção no pulmão, mostra-se um marcador crítico de proteção (126,127,128). Infelizmente, em humanos, a imunidade adaptativa em resposta ao Mtb é significativamente retardada em comparação com a observada para

outros patógenos. Sabe-se que há uma “janela imunológica” de 6 semanas para a instalação de uma resposta adaptativa e de imunidade tardia ao PPD, mas ocorre mais rapidamente, 1 a 2 semanas, em resposta a exposição a outros patógenos (128). Estudos clínicos sugerem que a resposta imune por células T podem se desenvolver em tempo mais longo em crianças comparados aos adolescentes (92). Crianças mais jovens expostas à familiares com TB ativa, geralmente levam até três meses para detecção de células T produtoras de IFN- $\gamma$  específicas de Mtb por teste cutâneo de tuberculina positivo ou ensaio de liberação de IFN- $\gamma$ . As crianças tem *déficits* em múltiplos fatores no sistema imunológico, tais como macrófagos, neutrófilos e células dendríticas em baixo número, tornando a resposta imune adaptativa deficitária na TB, pois o déficit de fatores quimiotáticos, interfere no seu recrutamento ao sítio da infecção. Por ter maior propensão para induzir respostas de células Treg, haveria retardo na expansão das células T efetoras (92). Portanto, presença de janela imunológica pode ser outra explicação plausível para a falha na detecção do *status* de ILTB na criança. Entretanto, em nosso estudo, o paciente que desenvolveu quadro de TB pulmonar um mês depois do início do tratamento com anti-TNF, é um adolescente do sexo feminino (15 anos), com doença de Crohn grave e muito provavelmente um ILTB não detectado pelos métodos de rastreio instituídos. Imunossupressão prévia com corticóide e azatioprina, assim como a resposta imunológica individual, ou tempo de janela imunológica, mais que falhas operacionais tais como conservação da solução de PPD, e/ou aplicação e/ou leitura do teste cutâneo, podem ter contribuído para um resultado falso negativo. Outra hipótese possível seria que, estando o indivíduo infectado por Mtb, poderia ter sua capacidade de reação ao TCT diminuída com o tempo, devido à perda da resposta dos linfócitos T de memória e, assim, algumas pessoas apresentariam resposta negativa ao PPD, mesmo que estivessem infectadas por *M. tuberculosis*. Uma sugestão para contornar este evento, seria refazer o TCT (testar efeito *booster*) em 1 a 3 semanas depois do primeiro TCT, entretanto um estudo multicêntrico seria necessário para avaliar a frequência real de TB ativa em pacientes sob anti-TNF por curto período, para justificar o teste *booster*.

Nos outros dois casos de DII em uso de anti-TNF que desenvolveram TB ativa, e atendidos no ambulatório do HFSE-RJ, tal situação pode ser explicada pelo fato do RJ ser um município de alta prevalência de tuberculose e as localidades de residência dos pacientes terem coeficientes de incidências de TB mais altas (80,6/100.000 hab. e

65,6/100.000 hab.). Os pacientes encontravam-se também em comboterapia de azatioprina com IFX, um deles tratava-se de adolescente (16 anos) do sexo masculino, portador de colite ulcerativa grave e desenvolveu a forma mais grave de tuberculose (sistema nervoso central). Deu entrada no HFSE-RJ séptico e evoluiu para o coma. Na investigação retrospectiva, as imagens encontradas na ressonância de crânio eram sugestivas de abscessos cerebrais, fazendo pensar em tuberculose e novo inquérito epidemiológico foi realizado, onde foi detectado que o pai do paciente encontrava-se com tosse sendo diagnosticado com TB bacilífero. O adolescente, juntamente com o paciente mais jovem (9 anos), que manifestou tuberculose intestinal, eram portadores de infecção recente por Mtb, devido ao tempo de início do anti-TNF > 3 meses, o que é considerado o tempo mínimo para ser considerada infecção ativa. Curiosamente, a tuberculose em adolescentes e adultos é favorecida em indivíduos geneticamente predispostos a produzir quantidades baixas ou altas de TNF, que modulam a morte celular necrótica (apoptose) dos macrófagos infectados por Mtb, levando em conta que o controle imunológico é promovido pela produção de níveis intermediários de TNF. Esta produção polarizada de TNF, leva à apoptose de macrófagos infectados, liberando os bacilos no meio extracelular onde se multiplicam, enquanto níveis intermediários de TNF podem conter o crescimento bacteriano intracelular sem desencadear necrose de macrófagos (126). Portanto, este poderia ser o mecanismo para explicar, parcialmente, o anti-TNF como fator de risco para o desenvolvimento da TB (p. ex. meningite) nos pacientes com DII sob comboterapia, por depleção do TNF e adjuvante ação prejudicial dos corticóides naqueles com baixos níveis de TNF (126,127,128,129,130).

A principal, entre outras, limitação deste estudo foi o fato de ter sido realizado em dois serviços de saúde, além de estar restrito a dados coletados apenas de prontuários. Uma avaliação prospectiva forneceria melhores dados e diminuiria os possíveis vieses e dificuldades inerentes a coleta de dados nos prontuários (falta de dados, dados incompletos, resultados não adequadamente registrados, o diâmetro do TCT entre outros).

Resumindo, o risco de tuberculose ativa aumenta no paciente com DII em uso de anti-TNF, principalmente quando combinado a azatioprina, bem como nos habitantes de áreas de mais alta incidência de TB. Falha na detecção de ILTB sugere que os parâmetros de rastreio utilizados podem impactar negativamente o desenvolvimento de

TB. Esse achado é de total importância sinalizando a necessidade de aplicar os métodos de rastreio de ILTB nos pacientes com DII candidatos a utilização de anti-TNF, de forma mais efetiva, principalmente em áreas de alta prevalência de tuberculose. A introdução de teste baseado na detecção da produção de IFN $\gamma$  pode se constituir em ferramenta diagnóstica mais específica para ILTB, principalmente em crianças >5 anos, entretanto embora tenha alto valor preditivo negativo (99%), deve ser interpretado concomitantemente com a história epidemiológica e exame clínico do paciente, já que o ensaio pode ser negativo em caso de TB ativa. Por outro lado, resultados positivos e indeterminados devem ser repetidos para o oportuno diagnóstico de TB e para minimizar interrupções na terapia de DII. O nosso estudo sugere que em locais de alta prevalência de tuberculose, os testes de triagem devam ser repetidos periodicamente concomitantemente a investigação epidemiológica familiar aprofundada.

## 8. CONCLUSÕES:

- A DII manteve características demográficas e clínicas similares nas duas unidades ambulatoriais estudadas, ambas tendendo para casos em pacientes do sexo masculino, predominando a forma clínica DC,
- Majoritariamente, os participantes diagnosticados com DII no período, foram tratados com associação de imunossupressores, isto é, corticosteroide e Azatioprina,
- Em SP os testes de triagem recomendados pelo MS foram capazes de identificar os ILTB pré anti-TNF e nenhum dos tratados desenvolveu TB ativa,
- No RJ os testes de triagem não identificaram nenhum ILTB pré anti-TNF, entretanto, três pacientes abriram quadro de TB ativa após o início do tratamento,
- O caso de TB pulmonar no HFSE-RJ ocorreu 1 mês pós início do anti-TNF, fica claro que os testes de rastreio aplicados falharam na detecção do *status* de ILTB,
- Os adolescentes que abriram quadro de TB extrapulmonar após mais de um ano de pós anti-TNF, sugerem infecção recente,
- Um dos adolescentes desenvolveu TB grave promovida pelo contato com caso índice familiar bacilífero, não detectado precocemente,

- As três crianças que desenvolveram quadro de TB no RJ, contrariamente as de SP, são moradoras de localidades de alta incidência de TB e fizeram uso de comboterapia,

Posto isto, nosso estudo sugere que:

- ❖ para pacientes com DII sob imunossupressores candidatos a terapia com anti-TNF, e residentes em localidades de alta endemicidade para TB, o rastreo epidemiológico seja o mais próximo possível dos familiares.
- ❖ Que os testes de rastreo sejam aplicados periodicamente antes e durante o tratamento com anti-TNF.
- ❖ novos testes, como os baseados na detecção de IFN- $\gamma$ , sejam efetivamente introduzidos na rotina de investigação de ILTB pré anti-TNF e pós início do anti-TNF periodicamente, concomitante à exames clínicos e extensivo inquérito epidemiológico junto a família.

## **9. PESPECTIVA FUTURA**

Estudo multicêntrico em unidades de atendimento e acompanhamento de crianças com DII/anti-TNF é necessário para:

- ❖ melhor compreendermos a efetividade dos testes de rastreo ora empregados na detecção de ILTB em crianças DII pré terapia com anti-TNF, bem como conhecermos os possíveis fatores de riscos associados a DII em crianças no Brasil.

## 10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde. Panorama da tuberculose no Brasil: indicadores epidemiológicos e operacionais. Brasília: MS, 2020.
2. Boletim Epidemiológico, secretaria de vigilância em saúde, Ministério da Saúde, número especial/Mar2022.
3. Organização Mundial de Saúde [[http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)]. Geneva: Global tuberculosis report 2017. [Adobe Acrobat document, 265p.]. disponível em: <http://www.who.int>
4. [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/TB-Surveillance-report\\_24March2020.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/TB-Surveillance-report_24March2020.pdf)
5. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. Vol50/Mar.2019.
6. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. 2ª edição atualizada. Brasília: MS, 2019.
7. Sandhu BK, Fell JM, Beattie RM, Mitton SG, Wilson DC, Jenkins H; IBD Working Group of the British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in children in the United Kingdom. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010 Feb;50 (Suppl 1):S1-13
8. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 Jun;58(6):795-806.
9. Conrad MA, Rosh JR. Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Pediatr Clin North Am. 2017 Jun;64(3):577-91.
10. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: the three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. Arthritis Rheum 2009;60:1884-94.
11. Winthrop KL, Baxter R, Liu L, et al. Mycobacterial diseases and antitumour necrosis factor therapy in USA. Ann Rheum Dis 2013;72:37-42.
12. Navarra SV, Tang B, Lu L, et al. Risk of tuberculosis with anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: substantially higher number of patients at risk in Asia. Int J Rheum Dis 2014;17:291-98.

13. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004;38:1261-5.
14. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Brasília: MS, 2018.
15. Abreu C, Afonso J, Camila Dias C, Ruas R, Sarmiento A, Magro F. Serial Tuberculosis Screening in Inflammatory Bowel Disease Patients Receiving Anti-TNF $\alpha$  Therapy. *J Crohns Colitis*. 2017 Oct 1;11(10):1223-9.
16. Kuenzig ME et al, Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review. *Gastroenterology*. 2022 Apr;162(4):1147-59.
17. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *YGAST*. 2007 Aug;133(2):423–32.
18. Hyams J, Markowitz J, Otley A, Rosh J, Mack D, Bousvaros A, et al. Evaluation of the pediatric crohn disease activity index: a prospective multicenter experience. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2005 Oct;41(4):416–21.
19. Cleynen I, Vermeire S. The Genetic Architecture of Inflammatory Bowel Disease: Past, Present and Future. *Curr Opin Gastroenterol* (2015). 31(6):456–63.
20. Huang H, Ng SC, Alberts R, et al. Association Analyses Identify 38 Susceptibility Loci for Inflammatory Bowel Disease and Highlight Shared Genetic Risk across Populations. *Nat Genet* (2015). 47(9):979–86.
21. Ananthakrishnan, AN. Epidemiology and risk factors for IBD, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 205–17.
22. Muise AM, Snapper SB, Kugathasan S. The age of gene discovery in very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2012; 143(2):285–8.
23. Lees CW, Barrett JC, Parkes M, Satsangi J. New IBD Genetics: Common Pathways with Other Diseases. *Gut* (2011). 60(12):1739–53.
24. Laurell A, Sjöberg K. Prebiotics and synbiotics in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2017; 52:477–85.
25. Butterworth AD, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for induction of remission in

- Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;3:CD006634
- 26 Imdad A, Nicholson MR, Tanner-Smith EE, Joseph P Zackular, Oscar G Gomez-Duarte, Dawn B Beaulieu, et al. Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11:CD012774.
- 27 Limketkai BN, Gordon M, Mutlu EA, De Silva PS, Lewis JD. Diet Therapy for Inflammatory Bowel Diseases: A Call to the Dining Table. *Inflamm Bowel Dis.* 2019.
- 28 Limketkai BN, Gordon M, Mutlu EA, De Silva PS, Lewis JD. Diet Therapy for Inflammatory Bowel Diseases: A Call to the Dining Table. *Inflamm Bowel Dis.* 2019.
- 29 Virta L, Auvinen A, Helenius H, Huovinen P, Kolho K-L. Association of Repeated Exposure to Antibiotics with the Development of Pediatric Crohn's Disease--A Nationwide, Register-Based Finnish Case-Control Study. *Am J Epidemiol* (2012). 175(8):775–84.
- 30 Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2015 Aug;50(8):942-51.
- 31 Gasparetto M, Guariso G. Highlights in IBD Epidemiology and Its Natural History in the Paediatric Age. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:829040
- 32 Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Jan;17(1):423-39.
- 33 Abraham BP, Mehta S, El-Serag HB. Natural history of pediatric-onset inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Clin Gastroenterol.* 2012 Aug;46(7):581-9.
- 34 Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases with Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterol* (2012). 142(1):46–54.
- 35 Thia KT, Loftus, Jr EV, Sandborn WJ, Yang S-K. An Update on the Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in Asia. *Am J Gastroenterol* 2008;103(12):3167–82.
- 36 Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ, et al. Incidence and Phenotype of Inflammatory Bowel Disease Based on Results from the Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiology Study. *Gastroenterol* 2013;145(1):158–65.
- 37 Studd C, Cameron G, Beswick L, Knight R, Hair C, McNeil J, et al. Never Underestimate Inflammatory Bowel Disease: High Prevalence Rates and Confirmation of High Incidence Rates in Australia. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31(1):81–6.

- 38 Vegh Z, Burisch J, Pedersen N, Kaimakliotis I, Duricova D, Bortlik M, et al. Incidence and Initial Disease Course of Inflammatory Bowel Diseases in 2011 in Europe and Australia: Results of the 2011 ECCO-EpiCom Inception Cohort. *J Crohn's Colitis* 2014; 8(11):1506–15.
- 39 Wilson J, Hair C, Knight R, Catto-Smith A, Bell S, Kamm M, et al. High Incidence of Inflammatory Bowel Disease in Australia: A Prospective Population-Based Australian Incidence Study. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16(9):1550–6.
- 40 Abramson O, Durant M, Mow W, et al. Incidence, prevalence, and time trends of pediatric inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006. *J Pediatr*. 2010; 157(2):233–39.
- 41 Adamiak T, Walkiewicz-Jedrzejczak D, Fish D, et al. Incidence, clinical characteristics, and natural history of pediatric IBD in Wisconsin: a population-based epidemiological study. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19(6):1218–23.
- 42 Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17(1):423–39.
- 43 Kappelman MD, Moore KR, Allen JK, Cook SF. Recent trends in the prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in a commercially insured US population. *Dig Dis Sci*. 2013; 58(2):519–25
- 44 Figueroa CC, Quera PR, Valenzuela EJ, Jensen BC. Inflammatory bowel disease: experience of two Chilean center. *Rev Med Chile*. 2005;133:1295-304.
- 45 Linares de la Cal JA, Canton C, Hermida C, Perez-Miranda M, Mate-Jimenez J. Estimated incidence of inflammatory bowel disease in Argentina and Panama(1987-1993). *Rev Esp Enferm Dig*. 1999;91:277-86.
- 46 Appleyard CB, Hernández G, Rios-Bedoya CF. Basic epidemiology of inflammatory bowel disease in Puerto Rico. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:106-11.
- 47 Victoria CR, Sasaki LY, Nunes HRC. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo state, Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2009. 46 (1) jan./mar :20-5.
- 48 Parente JM, Coy CS, Campelo V, et al. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of northeastern Brazil. *World J Gastroenterol*. 2015; 21:1197–206.

- 49 Martins AL, Volpato RA, Zago-Gomes MP. The prevalence and phenotype in Brazilian patients with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterology* 2018;18:87.
- 50 Gasparini RG, Sasaki LY, Saad-Hossne R. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo State, Brazil. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018;11:423-9.
- 51 . <https://gediib.org.br/> acesso:22/09/2022
52. Sdepanian VL, Catapani ANS, Oba J, Silva LR, Rodrigues M, Carvalho SR. Doença Inflamatória Intestinal em Pediatria [livro na internet]. São Paulo: Editora Mazzoni; 2019 [acesso em 12/07/2022]. Disponível em: <https://gediib.org.br/wp-content/uploads/2020/02/Livro-DII-FINAL-1.pdf>
53. Oliveira SB, Monteiro IM. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *BMJ*. 2017 May;357:j2083.
54. Garber A, Regueiro M. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Etiopathogenesis, and Management. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019 May;21(7):31.
55. Gasparetto M, Guariso G. Crohn's disease and growth deficiency in children and adolescents. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 7;20(37):13219-33.
56. Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Panes J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006;130:1588–1594.
57. Gradel KO, Nielsen HL, Schonheyder HC, Ejlersen T, Kristensen B, Nielsen H. Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or *Campylobacter* gastroenteritis. *Gastroenterology*. 2009;137:495–501.
58. Burgmann T, Clara I, Graft L, Walker J, Lix L, Rawsthorne P, et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort study: Prolonged symptoms before diagnosis show much is irritable bowel syndrome? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:614–20.
59. Dilillo D, Zuccotti GV, Galli E, Meneghin F, Dell'Era A, Penagini F, et al. Noninvasive testing in the management of children with suspected inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2019 May;54(5):586-91.
60. Holtman GA, Lisman-van Leeuwen Y, Day AS, Fagerberg UL, Henderson P, Leach ST, et al. Use of Laboratory Markers in Addition to Symptoms for Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children: A Meta-analysis of Individual Patient Data. *JAMA Pediatr*. 2017 Oct 1;171(10):984-91.
61. Heida A, Holtman GA, Lisman-van Leeuwen Y, Berger MY, van Rheenen PF. Avoid Endoscopy in Children With Suspected Inflammatory Bowel Disease Who Have Normal

Calprotectin Levels. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2016 Jan;62(1):47– 9

62. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013 Nov;7(10):827-51.

63. Mack DR, Benchimol EI, Critch J, deBruyn J, Tse F, Moayyedi P, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Medical Management of Pediatric Luminal Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2019 Aug;157(2):320-48.

64. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jun;17(6):1314-21.

65. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015 Sep;110(9):1324-38.

66. Colombel JF, D'haens G, Lee WJ, Petersson J, Panaccione R. Outcomes and Strategies to Support a Treat-to-target Approach in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *J Crohns Colitis*. 2020 Feb 10;14(2):25466.

67. Miele E, Shamir R, Aloï M, Assa A, Braegger C, Bronsky J, et al. Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto Inflammatory Bowel Disease Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Apr;66(4):687-708

68. Johnson CL, Versalovic J. The human microbiome and its potential importance to pediatrics. *Pediatrics*. 2012 May;129(5):950-60.

69. Moriczi M, Pujol-Muncunill G, Martín-Masot R, Jiménez Treviño S, Segarra Cantón O, Ochoa Sangrador C, et al. Predictors of Response to Exclusive Enteral Nutrition in Newly Diagnosed Crohn's Disease in Children: PRESENCE Study from SEGHN. *Nutrients*. 2020 Apr;12(4):1012.

70. Rolandsdotter H, Jönsson-Videsäter K, L Fagerberg U, Finkel Y, Eberhardson M. Exclusive Enteral Nutrition: Clinical Effects and Changes in Mucosal Cytokine Profile in Pediatric New Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 2019 Feb;11(2):414.

71. de Laffolie J, Schwerd T, Simon A, Pauli M, Broekaert I, Classen M, et al. Crohn's

Disease Exclusion Diet - an alternative to exclusive enteral nutritional therapy in children and adolescents with Crohn's disease? Statement of the GPGE working groups CEDATA and Nutrition/Nutrition Medicine]. *Z Gastroenterol.* 2020 Sep;58(9):890-94.

72. McDonough AK, Curtis JR, Saag KG. The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events. *Curr Opin Rheumatol.* 2008 Mar;20(2):131-7.

73. Mutanen A, Pakarinen MP. Perianal Crohn's Disease in Children and Adolescents. *Eur J Pediatr Surg.* 2020 Oct;30(5):395-400.

74. Di Paolo MC, Paoluzi OA, Pica R, Iacopini F, Crispino P, Rivera M, Spera G, Paoluzi P. Sulphasalazine and 5-aminosalicylic acid in long-term treatment of ulcerative colitis: report on tolerance and side-effects. *Dig Liver Dis.* 2001 Oct;33(7):563-9.

75. Lees CW, Maan AK, Hansoti B, Satsangi J, Arnott ID. Tolerability and safety of mercaptopurine in azathioprine-intolerant patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Feb;27(3):220-7.

76. Lakatos PL, Kiss LS. Current status of thiopurine analogues in the treatment in Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2011 Oct;17(39):4372-81.

77. van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis.* 2020 Oct 7:j161.

78. Däbritz J, Gerner P, Enninger A, Claßen M, Radke M. Inflammatory Bowel Disease in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int.* 2017 May;114(19):331-8.

79. Vanhove W, Nys K, Vermeire S. Therapeutic innovations in inflammatory bowel diseases. *Clin Pharmacol Ther.* 2016 Jan;99(1):49-58.

80. Danese S, Vuitton L, Peyrin-Biroulet L. Biologic agents for IBD: practical insights. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Sep;12(9):537-45.

81. Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Diseases. Consensus guidelines for the management of inflammatory bowel disease. *Arq Gastroenterol.* 2010 Jul-Sep;47(3):313-25.

82. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2014 Oct;8(10):1179-207.

83. Riojas MA, McGough KJ, Rider-Riojas CJ, Rastogi N, Hazbón MH. Phylogenomic analysis of the species of the *Mycobacterium tuberculosis* complex demonstrates that

- Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium microti* and *Mycobacterium pinnipedii* are later heterotypic synonyms of *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2018 Jan;68(1):324-32.
84. Brosch R, Gordon SV, Pym A, Eiglmeier K, Garnier T, Cole ST. Comparative genomics of the mycobacteria. *Int J Med Microbiol*. 2000 May;290(2):143-52.
85. Varelzdis BP, Grosset J, de Kantor I, Crofton J, Laszlo A, Felten M, Raviglione MC, Kochi A. Drug-resistant tuberculosis: laboratory issues. World Health Organization recommendations. *Tuber Lung Dis*. 1994 Feb;75(1):1-7.
86. Organização Mundial de Saúde. Global Tuberculosis Report 2019. Geneva:WHO; 2019.
87. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. Número Especial | Mar. 2022
88. Organização Mundial de Saúde. Roadmap towards ending TB in children and adolescents. Geneva:WHO; 2018.
89. Organização Mundial de Saúde. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care: 2017 update. Geneva: WHO;2017.
90. Tahan TT, Gabardo BMA, Rossoni AMO. Tuberculosis in childhood and adolescence: a view from different perspectives. *J Pediatr (Rio J)*. 2020 Mar-Apr;96 Suppl 1:99-110.
91. Vanden Driessche K, Persson A, Marais BJ, Fink PJ, Urdahl KB. Immune vulnerability of infants to tuberculosis. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:781320.
92. G. Wang, Y. Miyahara, Z. Guo, M. Khattar, S. M. Stepkowski, and W. Chen, "Default' generation of neonatal regulatory T cells," *Journal of Immunology* 2010; 185 (1): 71– 78.
93. Anderson L, Baddeley A, Dias HM, Floyd K, Baena IG, Gebreselassie N, et al. Global Tuberculosis Report. Geneva: WHO; 2018.
94. Simmons JD, Stein CM, Seshadri C, Campo M, Alter G, Fortune S, et al. Immunological mechanisms of human resistance to persistent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Nat Rev Immunol* 2018;18:575–89.
95. Organização Mundial de Saúde. Latent tuberculosis Infection - Executive Summary. Geneva: WHO; 2018.
96. Sant'Anna CC, Mourgues LV, Ferrero F, Balanzat AM. Diagnóstico e terapêutica da tuberculose infantil--uma visão atualizada de um antigo problema Diagnosis and treatment of tuberculosis in children--an updated review of an old problem. *J Pediatr* 2002 Nov-Dec;78 Suppl 2:S205-14.

97. Carvalho ACC, Cardoso CAA, Martire TM, Migliori GB, Sant'Anna CC. Epidemiological aspects, clinical manifestations, and prevention of pediatric tuberculosis from the perspective of the End TB Strategy. *J Bras Pneumol*. 2018;44(2):134–44.
98. Gilpin C, Korobitsyn A, Migliori GB, Raviglione MC, Weyer K. The World Health Organization standards for tuberculosis care and management. *Eur Respir J*. 2018;51(3):1800098.
99. Sant'Anna CC, Santos MA, Franco R. Diagnosis of pulmonary tuberculosis by score system in children and adolescents: a trial in a reference center in Bahia, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2004 Aug;8(4):305-10
100. rabhuDas M, Adkins B, Gans H, et al. Challenges in infant immunity: implications for responses to infection and vaccines. *Nat Immunol*. 2011;12(3):189–95.
101. Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *N Engl J Med*. 2012;367(4):348–61.
102. Sloot R, van der Loeff MF, Kouw PM, Borgdorff MW. Risk of tuberculosis after recent exposure. A 10-year follow-up study of contacts in Amsterdam. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(9):1044–52.
103. Martinez L, Shen Y, Mupere E, Kizza A, Hill PC, Whalen CC. Transmission of mycobacterium tuberculosis in households and the community: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2017;185(12):1327–39.
104. Organização Mundial de Saúde. Latent tuberculosis infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018
105. Yang H, Kruh-Garcia NA, Dobos KM. Purified protein derivatives of tuberculin — past, present, and future. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012; 66:273–80
106. 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.
107. van Soelen N, Mandalakas AM, Kirchner HL, Walzl G, Grewal HMS, Jacobsen M, et al. Effect of ascaris lumbricoides specific IgE on tuberculin skin test responses in children in a high-burden setting: a cross-sectional community-based study. *BMC Infect Dis*. 2012; 12:1–8.
108. Aberra FN, Stettler N, Brensinger C, Lichtenstein GR, Lewis JD. Risk for active

tuberculosis in inflammatory bowel disease patients. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007 Sep;5(9):1070-5.

109. Calzada-Hernández J, Anton-López J, Bou-Torrent R, Iglesias-Jiménez E, Ricart-Campos S, Martín de Carpi J; et al. Tuberculosis in pediatric patients treated with anti-TNF $\alpha$  drugs: a cohort study. Pediatr Rheumatol Online J. 2015 Dec 13:54.

110. Riestra S, de Francisco R, Arias-Guillén M, Saro C, García-Alvarado M, Duque JM, et al. Risk factors for tuberculosis in inflammatory bowel disease: anti-tumor necrosis factor and hospitalization. Rev Esp Enferm Dig. 2016 Sep;108(9):541-9

111. Abreu C, Magro F, Santos-Antunes J, Pilão A, Rodrigues-Pinto E, Bernardes J, Bernardo A, Magina S, Vilas-Boas F, Lopes S, Macedo G, Sarmiento A. Tuberculosis in anti-TNF- $\alpha$  treated patients remains a problem in countries with an intermediate incidence: analysis of 25 patients matched with a control population. J Crohns Colitis. 2013 Nov;7(10):e486-92.

112. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística  
[\[https://www.ibge.gov.br/explica/pib.php\]](https://www.ibge.gov.br/explica/pib.php) - [\[Acessado em 11/05/2022\]](#). Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/>

113. Abramson O, Durant M, Mow W, et al. Incidence, prevalence, and time trends of pediatric inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006. J Pediatr. 2010; 157(2):233– 9

114. Carr I, Mayberry JF. The effects of migration on ulcerative colitis: a three-year prospective study among Europeans and first- and second-generation South Asians in Leicester (1991-1994). Am J Gastroenterol. 1999; 94(10):2918–22.

115. Bager P, Simonsen J, Nielsen NM, Frisch M. Cesarean section and offspring's risk of inflammatory bowel disease: a national cohort study. Inflamm Bowel Dis. 2012; 18(5):857–62.

116. Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2004; 80(5):1342–52.

117. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. Am J Gastroenterol. 2011; 106(4):563–73

118. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics in

the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105(12):2687–92.

119. Kotze PG, Underwood FE, Damião AOMC, Ferraz JGP, Saad-Hossne R, Toro M, et al. Progression of Inflammatory Bowel Diseases Throughout Latin America and the Caribbean: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Feb;18(2):304-12.

120. Lorenzo FFM, Boa Sorte N, Mariano VD, Andrade LD, Oliveira FA, Santos MCA, Santos CIN, Passos CA, Pacheco MP, Surlo VC, Almeida NP, Fontes JAM, Pimentel AM, Rocha R, Santana GO. *World J Gastroenterol* 2020 Nov; 26(44): 6993-7000.

121. Brunelli JB, Bonfiglioli KR, Silva CA, Kozu KT, Goldenstein-Schainberg C, Bonfa E, et al. Latent tuberculosis infection screening in juvenile idiopathic arthritis patients preceding anti-TNF therapy in a tuberculosis high-risk country. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2017 Sep-Oct;57(5):392-96.

122. Kilic O, Kasapcopur O, Camcioglu Y, Cokugras H, Arisoy N, Akcakaya N. Is it safe to use anti-TNF- $\alpha$  agents for tuberculosis in children suffering with chronic rheumatic disease? *Rheumatol Int*. 2012 Sep;32(9):2675–9.

123. Girit S, Ayzit Atabek A, Şenol E, Koçkar Kizilirmak T, Pekcan S, GÖktaş Ş,. Screening for Latent Tuberculosis in Children With Immune-mediated Inflammatory Diseases Treated With Anti-tumor Necrosis Factor Therapy: Comparison of Tuberculin Skin and TSPOT Tuberculosis Tests. *Arch Rheumatol*. 2019 Jun;35(1):20–8.

124. Secretaria de Saúde Governo do Estado do Ceará. [[https://www.saude.ce.gov.br/wpcontent/uploads/sites/9/2018/06/boletim\\_tuberculose\\_21\\_03\\_2019.pdf](https://www.saude.ce.gov.br/wpcontent/uploads/sites/9/2018/06/boletim_tuberculose_21_03_2019.pdf)]. [Acessado em 27/07/2022] Disponível em: <https://saude.ce.gov.br>

125. Prefeitura de São Paulo. Secretaria de Saúde. Vigilância em Saúde [[https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/vigilancia\\_em\\_saude/ind\\_ex.php?p=245600](https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/vigilancia_em_saude/ind_ex.php?p=245600)]. [Acesso em 27/07/2022]. Disponível em: <https://www.prefeitura.sp.gov.br>

126. Souto A, Maneiro JR, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Oct;53(10):1872-85.

127. Kagina BM, Abel B, Scriba TJ, Hughes EJ, Keyser A, Soares A, et al. Specific T cell frequency and cytokine expression profile do not correlate with protection against tuberculosis after bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns. *Am J Respir Crit*

Care Med. 2010 Oct 15;182(8):1073-9.

128.Cooper AM. Cell-mediated immune responses in tuberculosis. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:393-422.

129.Urdahl KB, Shafiani S, Ernst JD. Initiation and regulation of T-cell responses in tuberculosis. *Mucosal Immunology* 2011;4(3):288–93.

130.Tobin DM, Roca FJ, Oh SF, McFarland R, Vickery TW, Ray JP, et al. Host genotype-specific therapies can optimize the inflammatory response to mycobacterial infections. *Cell.* 2012 Feb;148(3):434-46.

131. Sdepanian VL, Catapani ANS, Oba J, Silva LR, Rodrigues M, Carvalho SR. Doença Inflamatória Intestinal em Pediatria [livro na internet]. São Paulo: Editora Mazzoni; 2019 acesso em 24/06/2022. Disponível em: <https://gediib.org.br/wp-content/uploads/2020/02/Livro-DII-FINAL-1.pdf>

## Anexos:

### 1: Classificação de Paris para Doença de Crohn

<b>Idade do diagnóstico:</b> A1a: 0 a 10 anos A1b: 10 a 17 anos A2: 17 a 40 anos	<b>Localização</b> L1: terço distal do íleo +/- limitado ao ceco L2: colônica L3: ileocolônica L4a: comprometimento alto próximo ângulo de Treitz L4b: comprometimento alto distal ângulo de Treitz e proximal ao terço distal do íleo	<b>Comportamento</b> B1: não estenosante e não penetrante B2: estenosante B3: penetrante
---	---	---

### 2: Classificação de Paris para Colite Ulcerativa

<b>Extensão:</b> E1: proctite ulcerativa E2: colite ulcerativa esquerda (distal à flexura esplênica) E3: extensa (distal a flexura hepática) E4: pancolite (proximal a flexura esplênica)	<b>Gravidade:</b> S0: não grave S1: grave (PUCCAI $\geq 65$ )
--	---

### Anexo 3

#### Ficha de Coleta de dados:

Número do prontuário:

1) **Sexo:** M ( ) F ( )

2) **Idade (em anos):**

3) **Peso:** >P3 ( ) < P3 ( )

4) **Bairro de residência:**

5) **Quantidade de Cômodos na residência:**

6) **Classificação diagnóstica de DC (Paris)**

Idade do diagnóstico	Localização	Comportamento
<b>A1a:</b> 0 a 10 anos ( ) <b>A1b:</b> 10 a 17 anos ( ) <b>A2:</b> acima de 17 anos ( )	<b>L1:</b> terço distal do íleo +/- limitado ao ceco ( ) <b>L2:</b> colônica ( ) <b>L3:</b> íleocolônica ( ) <b>L4a:</b> comprometimento alto próximo ângulo de Treitz ( ) <b>L4b:</b> comprometimento alto distal ângulo de Treitz e proximal ao terço distal do íleo ( )	<b>B1:</b> não estenosante e não penetrante ( ) <b>B2:</b> estenosante ( ) <b>B3:</b> penetrante ( )

7) **Classificação diagnóstica de CU (Paris)**

Extensão	Gravidade
<b>E1:</b> proctite ulcerativa ( ) <b>E2:</b> colite ulcerativa esquerda/distal à flexura esplênica ( ) <b>E3:</b> extensa/distal a flexura hepática ( ) <b>E4:</b> pancolite/proximal a flexura esplênica ( )	<b>S0:</b> não grave ( ) <b>S1:</b> grave (PUCCAI ≥65) ( )

8) **Índice PCDAI início anti-TNF: Score**

9)

< 10: remissão ( )    11-30: doença moderada ( )    > 30: doença moderada a grave ( )

10) **Índice PUCCAI início anti-TNF:**

< 10: remissão ( )    10-34: doença leve ( )    35-64: doença moderada ( )    >65: doença grave ( )

11) **Imunossupressores em uso para DII início do anti-TNF:**

Corticóide ( ) Azatioprina ( ) Metotrexate ( )

**12) Tratamento anti-TNF. Ano de início:**

**13) Anti-TNF administrados:** Infliximabe ( ) Adalimumabe ( )

**14) História de contato com caso de TB :** Sim ( ) Não ( )

**15) Grau de parentesco com o contato de TB:**

Pai ( ) Mãe ( ) Demais familiares ( ) Amigos ( )

**16) TCT (PT) pré anti-TNF:**

**Reator:** ( )  $\geq 10$ mm se vacinado com BCG há menos de 2 anos ou  $\geq 5$ mm se vacinado com BCG há mais de 2 anos ou não vacinado;

**Não-reator:** ( )  $< 5$ mm

**17) Tempo entre realização do TCT (PT) e diagnóstico de TB ativa (em meses):**

**18) Rx de tórax: imagens com probabilidade de TB:**

Baixa ( ) Intermediária ( ) Alta ( )

**19) Tomografia de tórax (TC): imagens com probabilidade de TB:**

Baixa ( ) Intermediária ( ) Alta ( )

**20) Vacinação com BCG: confirmação no cartão:** SIM ( ) NÃO ( )

**21) Teste para HIV: Sorologia e/ou carga viral:** Negativo ( ) Positivo ( )

**22) Forma clínica de TB desenvolvida após início de anti-TNF : classificação radiológica:**

Intratorácica ( ) Extrapulmonar ( )

**23) Tempo de abertura do quadro TB após início anti-TNF. Data diagnóstico/meses:**

**24) Diagnóstico locorregional:**

Pulmonar ( ) pleural ( ) miliar ( ) ganglionar ( ) óssea ( ) intestinal ( ) Neuro TB ( ) outras ( )

**25) Sintomas ao diagnóstico:**

-Tosse: SIM ( ) NÃO ( )

-Sudorese noturna: SIM ( ) NÃO ( )

-Emagrecimento: SIM ( ) NÃO ( )

-Adinamia: SIM ( ) NÃO ( )

**26) Sintomas há mais de 3 semanas**

(Pelo menos um dos sintomas referidos com duração  $\geq 3$  semanas até o diagnóstico de TB estabelecido)

Tosse: SIM ( ) NÃO ( )

Emagrecimento: SIM ( ) NÃO ( )

Sudorese noturna: SIM ( ) NÃO ( )

Adinamia: SIM ( ) NÃO ( )

**27) Tratamento (Esquema de antimicrobianos inicialmente utilizados):** RIP ( ) RIPE ( ) outro ( )

**28) Esquema básico para tratamento de TB de acordo com a idade:** SIM ( ) NÃO ( )

**29) Duração do tratamento da TB (quantidade de meses):**

**30) Mudança do tratamento. Alteração de ao menos um dos antimicrobianos utilizados ao longo do período de tratamento:**

SIM ( ) NÃO ( )

**31) Motivo da mudança do esquema de tratamento:**

Resistência antimicrobiana ( ) efeitos adversos ( ) mudança de diagnóstico e/ou outros ( )

**32) Desfecho do caso de Tuberculose:**

Cura ( ) abandono ( ) recidiva ( ) óbito ( )