



# Aspectos epidemiológicos, manifestações clínicas e prevenção da tuberculose pediátrica sob a perspectiva da Estratégia End TB

Anna Cristina Calçada Carvalho<sup>1,a</sup>, Claudete Aparecida Araújo Cardoso<sup>2,b</sup>,  
Terezinha Miceli Martire<sup>3,c</sup>, Giovanni Battista Migliori<sup>4,d</sup>, Clemax Couto Sant'Anna<sup>5,e</sup>

1. Laboratório de Inovações em Terapias, Ensino e Bioprodutos – LITEB – Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
  2. Departamento Materno Infantil, Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense, Niterói (RJ) Brasil.
  3. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UniRio – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
  4. WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Fondazione Salvatore Maugeri, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico – IRCCS – Trastate, Italia.
  5. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-0128-942X>  
b. <http://orcid.org/0000-0002-7638-6814>  
c. <http://orcid.org/0000-0002-7614-062X>  
d. <http://orcid.org/0000-0002-2597-574X>  
e. <http://orcid.org/0000-0001-8732-8065>

**Recebido:** 14 dezembro 2017.  
**Aprovado:** 11 fevereiro 2018.

Trabalho realizado sob os auspícios dos projetos colaborativos da *European Respiratory Society*/ *Asociación Latinoamericana del Tórax* e da *European Respiratory Society*/ Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

## INTRODUÇÃO

A tuberculose ainda é uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, em 2016, houve 10,4 milhões de novos casos de tuberculose, e que, no mesmo ano, a tuberculose causou a morte de 1,3 milhão de indivíduos não infectados pelo HIV e de 374.000 indivíduos infectados pelo HIV. Também em 2016, a tuberculose foi uma das dez principais causas de morte no mundo, ficando na frente do HIV/AIDS como principal causa de morte por um único agente infeccioso.<sup>(1)</sup>

As crianças são particularmente vulneráveis à tuberculose. Os casos pediátricos de tuberculose representam 10% de todos os casos da doença. Em 2015, estima-se que houve um milhão de casos novos de tuberculose e 210.000 mortes por tuberculose em crianças.<sup>(2)</sup>

## RESUMO

A tuberculose continua sendo uma prioridade de saúde pública em muitos países. Em 2015, a tuberculose matou 1,4 milhão de pessoas, incluindo 210.000 crianças. Apesar dos recentes progressos no controle da tuberculose no nosso país, o Brasil ainda é um dos países com maior carga de tuberculose. Em 2015, houve 69.000 casos de tuberculose notificados no Brasil e a tuberculose foi a causa de 4.500 mortes no país. Em 2014, a Organização Mundial da Saúde aprovou a Estratégia End TB, que estabeleceu 2035 como data-alvo para atingir suas metas de redução da incidência de tuberculose em 90% e do número de mortes por tuberculose em 95%. No entanto, para alcançar essas metas no Brasil, há a necessidade de colaboração entre os diversos setores envolvidos no controle da tuberculose e de priorização de atividades, incluindo medidas de controle voltadas às populações mais vulneráveis. As crianças são altamente vulneráveis à tuberculose, e há particularidades específicas dos pacientes pediátricos quanto ao desenvolvimento da tuberculose (rápida progressão da infecção para a doença ativa), prevenção (baixa eficácia da vacinação contra as formas pulmonares e disponibilidade limitada de tratamento preventivo da infecção tuberculosa latente), diagnóstico (baixa taxa de diagnóstico confirmado bacteriologicamente); e tratamento (pouca disponibilidade de fármacos antituberculose próprios para crianças). Nesta revisão, discutimos a epidemiologia, as manifestações clínicas e a prevenção da tuberculose na infância e adolescência, destacando as peculiaridades da tuberculose ativa e latente nessas faixas etárias, a fim de promover a reflexão sobre novas abordagens para o manejo da tuberculose pediátrica no âmbito da Estratégia End TB.

**Descritores:** Tuberculose pulmonar/prevenção & controle; *Mycobacterium tuberculosis*; Pneumopatias/etiologia; Criança; Adolescente.

Apesar dos avanços no controle da tuberculose na última década, nosso país ainda está entre aqueles com a maior carga de tuberculose. Na nova classificação da OMS de países prioritários para o controle da tuberculose no mundo (composta por três listas de 30 países cada uma), o Brasil ficou em 20º lugar quanto à carga da doença e em 19º lugar quanto à coinfecção tuberculose/HIV.<sup>(2,3)</sup> Em 2015, 69.000 casos de tuberculose foram notificados no Brasil (4.500 desses casos resultando em morte), 6.800 indivíduos infectados pelo HIV foram diagnosticados com tuberculose e mais de 1.000 indivíduos desenvolveram tuberculose multirresistente (TB-MDR, do inglês *multidrug-resistant*) ou tuberculose extensivamente resistente (TB-XDR, do inglês *extensively drug-resistant*).<sup>(3)</sup>

Em 2014, a OMS aprovou a Estratégia End TB, alinhada aos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável das Nações

## Endereço para correspondência:

Anna Cristina C. Carvalho. Laboratório de Inovações em Terapias, Ensino e Bioprodutos – LITEB – Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Avenida Brasil, 4365, Manguinhos, CEP 21040-360, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.  
Tel.: 55 21 2562-1050. Celular: 55 21 99956-4638. E-mail: anna.carvalho@ioc.fiocruz.br

Unidas. A nova estratégia tem como visão “Um mundo livre da tuberculose – zero morte, zero casos novos e zero sofrimento por tuberculose” e tem como meta acabar com a epidemia global e eliminar a tuberculose em países com baixa incidência. As metas, a serem atingidas até 2035, são uma redução de 90% na taxa de incidência e uma redução de 95% no número de mortes por tuberculose — ambas em comparação às taxas relatadas para 2015. A primeira se traduz na redução da taxa de incidência da tuberculose para menos de 10 casos/100.000 habitantes, o que representaria o fim da tuberculose como problema de saúde pública e um grande passo à frente no controle da doença no mundo. No entanto, a completa eliminação da tuberculose, definida como menos de 1 caso/100.000 habitantes, é uma meta ainda mais ambiciosa. Para que esses objetivos da Estratégia *End TB* sejam alcançados, deve haver medidas eficazes de controle baseadas em três pilares<sup>(3-6)</sup>: pilar 1 — prevenção e cuidado integrado e centrado no paciente; pilar 2 — políticas arrojadas e sistema de apoio ao paciente; e pilar 3 — intensificação da pesquisa e inovação em tuberculose.

Dadas as considerações listadas acima, a relevância da tuberculose em nível global, regional e nacional torna-se evidente. No entanto, a importância da tuberculose como causa de morbidade e mortalidade em indivíduos com menos de 15 anos de idade e as peculiaridades da prevenção, diagnóstico e tratamento da doença nessa faixa etária apenas recentemente ganharam proeminência na comunidade científica internacional.<sup>(7)</sup> Nesta revisão, apresentamos os principais aspectos clínicos e epidemiológicos da tuberculose em crianças, juntamente com aspectos relacionados à sua prevenção, visando a contribuir para a discussão de intervenções a serem implementadas em pacientes pediátricos com tuberculose no âmbito da Estratégia *End TB*.

## EPIDEMIOLOGIA

A ocorrência de tuberculose em crianças está intimamente relacionada à prevalência de tuberculose entre os adultos. O risco de aquisição de infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* é maior em crianças que vivem em regiões onde há alta prevalência de tuberculose ativa, em moradias com alta densidade populacional (muitas pessoas dormindo no mesmo cômodo) e em edifícios com pouca ventilação.<sup>(8-10)</sup>

Em 2016, os casos novos de tuberculose notificados entre crianças representaram 6,9% de todos os casos de tuberculose no mundo. No mesmo ano, estima-se que houve mais de um milhão de casos novos de tuberculose pediátrica — 550.000 (variação: 340.000-760.000) entre meninos e 490.000 (variação: 300.000-680.000) entre meninas — correspondendo a 10% de todos os casos novos de tuberculose no mundo. De acordo com a OMS, as três regiões onde está concentrada a maioria dos casos de tuberculose pediátrica são o Sudeste Asiático, a África e o Pacífico Ocidental, que responderam respectivamente por 35%, 30% e 20% dos casos novos notificados em 2015.<sup>(1)</sup>

Estima-se que a tuberculose causou a morte de 210.000 crianças no mundo em 2015,<sup>(2)</sup> embora modelos matemáticos indiquem que o número pode ter chegado a 239.000, sendo que 80% (191.000) dessas mortes ocorreram em crianças com menos de 5 anos de idade na África e no Sudeste Asiático.<sup>(11)</sup> Com base nessas estimativas, Dodd et al.<sup>(11)</sup> afirmaram que a tuberculose pode ser a sexta principal causa de morte na faixa etária de 1 a 5 anos, causando mais mortes do que doenças como meningite, AIDS, sarampo e coqueluche.

A mortalidade associada à tuberculose entre crianças não tratadas é estimada em 21,9% no total e em 43,6% entre aquelas com menos de 5 anos de idade. No entanto, foi relatado que essa mortalidade pode ser reduzida para 0,9% quando o tratamento da tuberculose é realizado corretamente.<sup>(12)</sup> A mortalidade por tuberculose em crianças é subestimada, pois, para muitas crianças que morrem por tuberculose, a causa da morte é listada como pneumonia, HIV/AIDS, meningite ou desnutrição.<sup>(13,14)</sup>

Não há estimativas oficiais da prevalência de infecção latente por tuberculose (ILT) entre crianças, pois não há testes diagnósticos acurados. No entanto, em um estudo usando modelagem matemática,<sup>(11)</sup> o número de crianças com ILTB no mundo em 2010 foi estimado em 53.000.000 (IC95%: 41.000.000-69.000.000).

## HISTÓRIA NATURAL DA TUBERCULOSE EM CRIANÇAS

Aproximadamente 90% das pessoas não ficam doentes após a primoinfecção pelo *M. tuberculosis*, subsequentemente desenvolvendo ILTB.<sup>(15-17)</sup> No entanto, as crianças apresentam maior risco de progressão da infecção tuberculosa para a tuberculose ativa e mais frequentemente desenvolvem formas extrapulmonares ou disseminadas da doença. O risco de tuberculose ativa é maior em crianças com menos de 5 anos de idade, e evidências recentes sugerem que as crianças podem se infectar após apenas 15-20 min de exposição ao *M. tuberculosis*.<sup>(17-20)</sup> Após a infecção pelo *M. tuberculosis*, a doença pode se manifestar a qualquer momento da vida, dependendo do equilíbrio entre o patógeno e a imunidade do hospedeiro, especialmente a imunidade celular, embora a maioria das crianças desenvolva tuberculose ativa em até um ano após se infectarem. É por isso que a determinação da história de contato com casos de tuberculose pulmonar (TBP) é tão importante e revela a manutenção da transmissão da tuberculose na comunidade.<sup>(17)</sup>

As diferenças entre as populações pediátrica e adulta em termos da fisiopatologia e das características clínicas da tuberculose tornam o diagnóstico da doença mais desafiador na população pediátrica.<sup>(18,21)</sup> Diversos fatores parecem influenciar o equilíbrio entre o risco de ILTB e a progressão para tuberculose ativa, tais como idade, estado nutricional, vacinação com BCG e estado imunológico.<sup>(18,22)</sup>

Dados sobre vigilância ativa da era pré-quimioterapia da tuberculose sugerem que a maioria das crianças desenvolve sinais radiológicos após a infecção pelo *M. tuberculosis*, incluindo 60-80% das crianças com menos de 2 anos de idade. No entanto, menos de 10% desses casos foram notificados, sugerindo que a infecção pelo *M. tuberculosis* foi controlada pela resposta imune do hospedeiro na maioria dos casos.<sup>(22,23)</sup>

A infecção pulmonar pelo *M. tuberculosis* ocorre quando os bacilos atingem com sucesso uma via aérea terminal, resultando em um processo inflamatório pulmonar localizado chamado de foco parenquimatoso (foco de Ghon). A partir desse foco, os bacilos se disseminam através do sistema linfático local para os linfonodos regionais. O complexo primário (ou complexo de Ghon) é caracterizado por linfangite tuberculosa local e envolvimento de linfonodos regionais. Essa combinação é conhecida como complexo primário. A partir dos linfonodos regionais, os bacilos entram na circulação sistêmica diretamente ou via ducto linfático. Essa disseminação hematogênica oculta ocorre antes que uma resposta imune adequada consiga prevenir o desenvolvimento da tuberculose ativa. Após a disseminação, os bacilos podem sobreviver dentro dos órgãos-alvo por longos períodos. O curso futuro da tuberculose ativa depende do equilíbrio dinâmico entre a imunidade do hospedeiro e o patógeno.<sup>(24)</sup>

Em crianças com menos de 2 anos de idade, a primoinfecção tuberculosa frequentemente progride para doença grave, sem sintomas prévios significativos, geralmente nos primeiros 12 meses após o contato com casos de tuberculose ativa. Em crianças de 2-10 anos de idade, a primoinfecção raramente progride para doença grave; quando isso ocorre, ocorrem também sintomas clínicos significativos. Em crianças com mais de 10 anos de idade, a primoinfecção geralmente evolui para tuberculose ativa do tipo adulto. A intervenção precoce eficaz nessa faixa etária reduzirá a possibilidade de doença cavitária e de transmissão da doença à comunidade. Observou-se que a doença se comporta da mesma forma em crianças imunocomprometidas e em crianças com imunidade imatura (aquelas com menos de 2 anos de idade).<sup>(18,24)</sup>

A evolução da tuberculose após a infecção pulmonar na infância inclui uma série de fases<sup>(24)</sup>:

- A fase 1 inicia-se 3 a 8 semanas após a primoinfecção. Ao final do período inicial assintomático, o paciente pode apresentar reações de hipersensibilidade, tais como febre, eritema nodoso, positividade à prova tuberculínica (PT) e desenvolvimento do complexo primário, que pode ser visualizado em uma radiografia simples de tórax.
- A fase 2 inicia-se 1-3 meses após a primoinfecção, em seguida à disseminação hematogênica oculta que ocorre durante a incubação. Esse é o período de maior risco para o desenvolvimento de meningite tuberculosa e de tuberculose miliar em crianças pequenas, embora essas manifestações da tuberculose possam ocorrer a qualquer momento após a disseminação hematogênica.

- A fase 3 inicia-se 3-7 meses após a primoinfecção. Durante essa fase, pode haver derrame pleural em crianças com mais de 5 anos de idade e doença brônquica em crianças com menos de 5 anos de idade.
- A fase 4 dura do final da fase 3 até a calcificação do complexo primário, que ocorre 1-3 anos após a primoinfecção. Na fase 4, a tuberculose osteo-articular pode ocorrer em crianças com menos de 5 anos e a tuberculose ativa do tipo adulto pode se desenvolver em adolescentes. Em geral, o risco de progressão da doença é mínimo quando a calcificação ocorre. No entanto, a tuberculose ativa do tipo adulto, uma manifestação tardia após a primoinfecção, desenvolve-se depois que a calcificação está presente.
- A fase 5 inicia-se após a conclusão da calcificação, mais de 3 anos após a primoinfecção. Essa fase representa o período de manifestações tardias da tuberculose, incluindo a reativação da tuberculose pulmonar.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA TUBERCULOSE NA INFÂNCIA

Sob a perspectiva clínica, a tuberculose na infância apresenta sinais e sintomas inespecíficos que pioram com o tempo, e algumas crianças com TBP ativa podem ser assintomáticas, sendo que, nesses casos, a TBP ativa pode ser confundida clinicamente com a ILTB.<sup>(25)</sup> Os principais sintomas da tuberculose pediátrica incluem fadiga, perda de apetite, sudorese noturna, fraqueza, perda de peso e febre (moderada, persistente por 15 dias ou mais, e frequentemente vespertina). Quando a doença atinge os pulmões, a criança pode apresentar dor torácica e tosse (produtiva ou não produtiva), que podem, raramente, ser acompanhadas de hemoptise. Outros sinais e sintomas incluem palidez, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, eritema nodoso, ceratoconjuntivite e dor articular. A tosse persistente (produtiva ou não) é o principal sintoma da forma pulmonar da doença, que é a forma mais comum de tuberculose pediátrica.<sup>(16,26)</sup> Também podem ocorrer eritema nodoso, ceratoconjuntivite e dor articular. Vale ressaltar que a hemoptise pode ocorrer na adolescência, mas é rara na infância.<sup>(27)</sup>

A tuberculose pode afetar outros órgãos além dos pulmões; aproximadamente 20% dos casos de tuberculose em crianças apresentam manifestações extrapulmonares.<sup>(26)</sup> Nesses casos, os sintomas variam de acordo com os órgãos afetados e podem ocorrer em linfonodos, rins, ossos e meninges, entre outros sítios. Uma das formas mais sérias da doença é a tuberculose miliar, resultante da disseminação hematogênica do *M. tuberculosis*, que aumenta o risco de meningite.<sup>(16)</sup>

Em pacientes infectados pelo HIV, a apresentação clínica da tuberculose é influenciada pelo grau de imunossupressão, e, em geral, a investigação diagnóstica em pacientes com coinfeção tuberculose/HIV é semelhante à empregada na população em geral.<sup>(28,29)</sup> Além disso, em razão da maior frequência de formas extrapulmonares e disseminadas em crianças

infectadas pelo HIV, uma investigação diagnóstica adequada inclui procedimentos invasivos para obtenção de espécimes clínicos (tais como os de líquido pleural e de líquido cefalorraquidiano) ou de biópsias de órgãos sólidos (tais como linfonodos e pleura).<sup>(29)</sup>

### DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

O diagnóstico da tuberculose na infância continua sendo um desafio. O principal consenso internacional sobre tuberculose na infância, publicado pela OMS, enfatiza essa noção e afirma que as características clínicas, radiológicas e epidemiológicas são as mais indicativas de tuberculose ativa na infância. Portanto, a conduta para o diagnóstico da tuberculose em crianças se baseia no seguinte<sup>(17)</sup>: história clínica cuidadosa (incluindo história de contato com casos de tuberculose e de sintomas compatíveis com a doença); exame clínico completo, com atenção especial aos aspectos do desenvolvimento infantil; resultado da PT; achados da radiografia de tórax (quando disponíveis); confirmação bacteriológica sempre que possível; investigação específica do órgão envolvido em casos suspeitos de tuberculose pulmonar e extrapulmonar; e teste anti-HIV. O consenso da OMS também destaca a importância de buscar confirmação bacteriológica ou molecular com o teste molecular para *M. tuberculosis* e para resistência à rifampicina (Xpert MTB/RIF) e não recomenda o chamado "teste terapêutico", ou seja, a tentativa de estabelecer o diagnóstico aplicando o tratamento para tuberculose e aguardando uma melhora no estado clínico do paciente.<sup>(17)</sup>

Em crianças vivendo com HIV/AIDS, a tuberculose deve ser investigada em todas as consultas clínicas de rotina por meio de perguntas sobre a existência dos quatro principais sintomas: febre, tosse, sudorese noturna e perda de peso. A presença de qualquer um desses sintomas sugere tuberculose ativa e indica a necessidade de uma investigação mais detalhada.<sup>(30)</sup>

#### Aspectos radiológicos da tuberculose em crianças e adolescentes

Alguns dos aspectos radiológicos da tuberculose na infância são apresentados no Quadro 1. Os aspectos radiológicos mais comumente associados à TBP se distribuem em duas categorias: aqueles

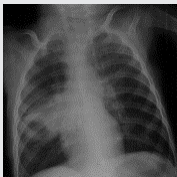
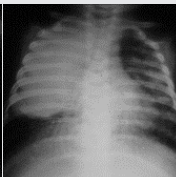



observados em pacientes < 10 anos de idade; e aqueles observados em pacientes de 10-18 anos de idade. Em crianças com menos de 10 anos de idade, há predominância de imagens compatíveis com a tuberculose primária ou o complexo primário. Nesses pacientes, o complexo primário está evoluindo e as manifestações geralmente ocorrem nos primeiros 5 anos após a primoinfecção. Essas manifestações incluem linfadenopatia hilar, imagens miliares (infiltrados micronodulares ou nodulares difusos, geralmente bilaterais) e características de pneumonia crônica ou de evolução lenta — também chamada de pneumonia expansiva.<sup>(31)</sup> Em pacientes de 10-18 anos de idade, o aspecto radiológico é o de tuberculose pós-primária (isto é, tuberculose do tipo adulto).<sup>(31)</sup> Nesses pacientes, as imagens são predominantemente no terço superior ou no segmento superior do lobo inferior de ambos os pulmões, muitas vezes mostrando cavitações.<sup>(31)</sup>

#### Diagnóstico microbiológico

A confirmação de um diagnóstico de tuberculose por meio de exame bacteriológico é, em geral, difícil de conseguir em crianças mais jovens, mas é viável naquelas  $\geq 10$  anos de idade, que tipicamente desenvolvem TBP bacteriológica. A maioria das crianças que desenvolvem tuberculose primária apresenta baciloscopia de escarro negativa ou produz amostras paucibacilares. Crianças com menos de 8 anos de idade raramente produzem escarro, e o diagnóstico de tuberculose nessas crianças é feito sem confirmação bacteriológica em 80% dos casos. Para crianças que não conseguem expectorar, recomenda-se que sejam coletadas amostras de lavado gástrico se possível.<sup>(17)</sup> No entanto, o uso (exame direto e cultura) de amostras de escarro induzido em crianças mostrou ser mais sensível do que o de lavado gástrico e é geralmente bem aceito.<sup>(32,33)</sup>

Na prática, a coloração de Ziehl-Neelsen tradicional ainda é utilizada para pesquisa direta de BAAR. No entanto, esse método possui baixa (10-15%) sensibilidade para amostras com concentrações abaixo de  $5 \times 10^3$  bacilos/ml, o que explica os resultados negativos em crianças que produzem amostras paucibacilares.<sup>(17)</sup> O método alternativo seria a microscopia de fluorescência com diodo emissor de luz, que, na maioria dos estudos, possui maior

**Quadro 1.** Aspectos clínicos e radiológicos mais comuns da tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes.

Aspectos	Pacientes pediátricos					
	< 10 anos de idade			10-18 anos de idade		
Sinais e sintomas	Febre persistente, perda de peso, tosse e irritabilidade			Febre persistente, adinamia e expectoração (escarro com sangue)		
Radiografia de tórax						
Achado	Linfadenopatia hilar à direita	Pneumonia crônica	Padrão miliar	Cavitações pulmonares	Derrame pleural	



sensibilidade e especificidade do que a coloração de Ziehl-Neelsen. Da mesma forma, a cultura pode ser realizada em meio de Löwenstein-Jensen tradicional ou, mais recentemente, em meio líquido Middlebrook 7H9, sendo que este último apresenta as vantagens de crescimento mais rápido do *M. tuberculosis* e maior sensibilidade para amostras paucibacilares (incluindo amostras de sangue). O Middlebrook 7H9 tornou-se o meio de cultura de escolha para uso em métodos automatizados (Quadro 2). Entre esses métodos, o mais conhecido é o sistema BACTEC *Mycobacteria Growth Indicator Tube* 960 (Becton Dickinson, Sparks, MD, EUA), que é um método totalmente automatizado não radiométrico com tempo médio de detecção de 7 dias.<sup>(28)</sup>

### Diagnóstico molecular

O diagnóstico molecular da tuberculose envolve testes genotípicos baseados na amplificação de ácidos nucleicos (testes de amplificação de ácidos nucleicos). Esses testes incluem ensaios de sonda em linha e o Xpert MTB/RIF. Todos esses métodos oferecem a grande vantagem de resultados laboratoriais mais rápidos e identificação de resistência a fármacos como a rifampicina e a isoniazida, bem como alta sensibilidade e especificidade (Quadro 2).

O Xpert MTB/RIF está disponível em várias cidades do Brasil desde 2014. É um teste de amplificação de ácidos nucleicos que emprega a técnica de reação em cadeia da polimerase em tempo real utilizando a plataforma GeneXpert. No Brasil, é chamado de teste molecular rápido de tuberculose. O Xpert MTB/RIF facilita a identificação do DNA micobacteriano e reduz o risco de reatividade cruzada durante a amplificação do DNA. Seu resultado pode ser obtido no laboratório em aproximadamente 2 h, permitindo a identificação do *M. tuberculosis* e a detecção de cepas resistentes à rifampicin.<sup>(34)</sup> A incorporação do diagnóstico molecular da tuberculose também é recomendada para uso em

crianças desde 2013.<sup>(35)</sup> O uso do Xpert MTB/RIF na tuberculose pediátrica ainda é limitado, pois o seu desempenho é melhor na tuberculose confirmada bacteriologicamente, a qual representa apenas uma minoria dos casos em crianças.<sup>(36)</sup>

Em um estudo retrospectivo sobre o uso do Xpert MTB/RIF em unidades básicas de saúde na cidade do Rio de Janeiro, o resultado do Xpert MTB/RIF foi positivo (níveis detectáveis de *M. tuberculosis*) em 131 (15%) de 852 casos suspeitos de tuberculose em adolescentes, sendo que cepas resistentes à rifampicina foram identificadas em 3 (2%).<sup>(37)</sup> Uma parte das amostras obtidas dos casos detectados pelo Xpert MTB/RIF foi submetida a testes de sensibilidade aos fármacos e observou-se que 17% apresentaram resistência a fármacos que não a rifampicina.<sup>(37)</sup>

### Sistema de pontuação para o diagnóstico da tuberculose na infância

Em 2002, o Ministério da Saúde (MS) propôs um novo sistema de pontuação para o diagnóstico da tuberculose intratorácica (TBP),<sup>(15)</sup> o qual já foi validado em crianças infectadas e não infectadas pelo HIV<sup>(38,39)</sup> e testado em outros países,<sup>(40,41)</sup> apresentando alta acurácia. Recentemente, um grupo de autores<sup>(42)</sup> empregou uma variedade de sistemas diagnósticos, incluindo aquele proposto pelo MS, para estudar uma coorte de 121 crianças e adolescentes infectados pelo HIV. Foi observado que o sistema do MS produziu menos resultados falso-positivos e foi útil como teste de rastreamento nesses pacientes (Quadro 3). No entanto, o diagnóstico bacteriológico da tuberculose ativa deve ser realizado sempre que possível, pois, entre outras vantagens, ele permite a identificação do *M. tuberculosis* e do perfil de sensibilidade aos fármacos antituberculose, o que é particularmente relevante dado o crescente número de casos de TB-MDR e de TB-XDR.<sup>(35)</sup>

**Quadro 2.** Métodos bacteriológicos e moleculares para o diagnóstico da tuberculose na infância.

Método	Tempo para o resultado	Sensibilidade	Especificidade
<b>Microscopia</b>			
Coloração de Ziehl-Neelsen	Mesmo dia	32-94%	50-99%
Fluorescência com LED	Mesmo dia	52-97%	94-100%
<b>Cultura</b>			
Meio líquido com teste de sensibilidade	10-21 dias	89% (BAAR+) 73% (BAAR- e cultura+)	> 99%
<b>Técnica molecular (NAATs)</b>			
Xpert MTB/RIF	Mesmo dia	98% (BAAR+); 67% (BAAR-) 95%, resistente a RIF	99% (BAAR-) 98%, resistente a RIF
LPA (1ª linha) [INH e RIF]	1-2 dias	98%, RIF; 84%, INH	99%
LPA (2ª linha) [Fluo; Injet]	1-2 dias	86-87%	99%
LAMP	Mesmo dia	76-80%	97-99%

LED: *light-emitting diode* (diodo emissor de luz); NAATs: *nucleic acid amplification tests* (testes de amplificação de ácidos nucleicos); Xpert MTB/RIF: teste molecular para *M. tuberculosis* e para resistência à rifampicina; RIF: rifampicina; INH: isoniazida; LPA: *line probe assay* (ensaio de sonda em linha); Fluo: fluoroquinolonas; Injet: fármacos injetáveis de segunda linha; e LAMP: *loop-mediated isothermal amplification* (amplificação isotérmica mediada por loop). Fonte: Pai et al.<sup>(45)</sup>

**Quadro 3.** Diagnóstico da tuberculose pulmonar utilizando o sistema de pontuação do Ministério da Saúde em crianças e adolescentes com baciloscopia de escarro negativa.

Achados clínicos	Achados da radiografia de tórax	História de contato com um caso adulto de tuberculose pulmonar	PT	Estado nutricional
Febre ou fadiga, tosse produtiva, perda de peso, sudorese noturna por > 2 semanas apesar do uso de antibióticos inespecíficos	Adenomegalia ou padrão miliar; infiltração (com ou sem cavitações) inalterada por > 2 semanas ou com piora apesar do uso de antibióticos inespecíficos	Contato próximo há < 2 anos	BCG há > 2 anos ou sem BCG (enduração ≥ 5 mm) ou BCG há < 2 anos (enduração ≥ 10 mm)	Desnutrição grave
Pontuação = 15	Pontuação = 15	Pontuação = 10	Pontuação = 15	Pontuação = 5
Assintomático ou sintomático por < 2 semanas	Infiltração (com ou sem cavitações) por < 2 semanas	Sem contato ou contato ocasional	Enduração 0-4 mm	Eutrófico
Pontuação = 0	Pontuação = 5			
Sintomas respiratórios melhoraram espontaneamente ou com uso de antibióticos inespecíficos	Achados normais	Pontuação = 0	Pontuação = 0	Pontuação = 0
Pontuação = -10	Pontuação = -5			

PT: prova tuberculínica. <sup>a</sup>Interpretação diagnóstica do quadro: ≥ 40 pontos: muito provável; ≥ 30 e ≤ 39 pontos: possível; e ≤ 29 pontos: pouco provável. Fonte: Brasil. Ministério da Saúde.<sup>(28)</sup>

### Novos métodos diagnósticos

A recente introdução de uma nova versão do Xpert MTB/RIF, chamada de Xpert MTB/RIF Ultra, pode melhorar a acurácia do diagnóstico da tuberculose na infância, pois sua sensibilidade é superior à do Xpert MTB/RIF tradicional para amostras paucibacilares. Foi observado que a frequência de resultados positivos em amostras respiratórias e de líquido cefalorraquidiano obtidas de crianças foi maior com o uso do Xpert MTB/RIF Ultra do que com o do Xpert MTB/RIF.<sup>(1)</sup>

O teste do barbante é um novo método diagnóstico que tem sido utilizado para o diagnóstico da tuberculose em crianças. O paciente engole uma cápsula contendo um barbante fino, que se desenrola no estômago e é revestido por secreções gastrointestinais. Após algum tempo, o barbante é retirado e o material é enviado para o laboratório para que possa ser processado por métodos bacteriológicos ou moleculares. O teste do barbante assemelha-se à lavagem gástrica tradicional, mas é menos agressivo. No entanto, são poucos os estudos sobre o uso do teste do barbante para o diagnóstico da tuberculose em crianças. Em um estudo realizado por Nansumba et al.,<sup>(43)</sup> os resultados foram semelhantes aos do escarro induzido.

### TRATAMENTO DA TUBERCULOSE ATIVA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

A estratégia de tratamento no Brasil segue o que foi proposto pela OMS, separando as crianças com menos de 10 anos dos adolescentes e adultos. As doses de

isoniazida e rifampicina foram ajustadas de acordo com os padrões da OMS.<sup>(17)</sup> Os esquemas terapêuticos básicos para tuberculose e meningite tuberculosa em crianças estão detalhados no Quadro 4 e no Quadro 5, respectivamente.

O tratamento da TB-MDR (infecção por cepa de *M. tuberculosis* resistente a pelo menos rifampicina e isoniazida) na infância ainda é baseado nos esquemas recomendados para adultos. Houve progressos recentes no sentido de reduzir o tempo de tratamento em situações especiais que são relevantes para as crianças, principalmente em razão da recente introdução da bedaquilina (uma diarilquinolina) nesses esquemas terapêuticos. Portanto, esquemas de apenas 9-12 meses podem ser prescritos em pacientes sem tratamento prévio para TB-MDR.<sup>(44)</sup> Os esquemas de longa duração em pacientes com TB-MDR podem envolver tratamento por 20 meses ou mais, de acordo com as particularidades de cada caso. Os fatores a serem considerados na escolha entre um esquema terapêutico de curta e longa duração para TB-MDR na infância podem ser vistos no Quadro 6.

Em situações especiais, a isoniazida e o etambutol podem fortalecer o esquema terapêutico para TB-MDR.<sup>(35,45)</sup> Outro fármaco que está em processo de incorporação aos esquemas terapêuticos para crianças com TB-MDR é o delamanid, que se mostrou eficaz em estudos de tolerância e farmacocinética, embora esses estudos não tenham incluído pacientes com infecção pelo HIV, doença cardíaca, desnutrição grave ou outras comorbidades. A OMS recomenda o uso do

**Quadro 4.** Esquema básico para o tratamento da tuberculose em crianças com menos de 10 anos de idade.

Fase de tratamento	Fármaco	Dosagem diária, de acordo com o peso do paciente						
		≤ 20 kg mg/kg	21-25 kg mg	26-30 kg mg	31-35 kg mg	36-40 kg mg	41-45 kg mg	≥ 45 kg mg
2RHZ	Rifampicina	15 (10-20)	300	450	500	600	600	600
	Isoniazida	10 (7-15)	200	300	300	300	300	300
	Pirazinamida	35 (30-40)	750	1000	1000	1500	1500	2000
4RH	Rifampicina	15 (10-20)	300	450	500	600	600	600
	Isoniazida	10 (7-15)	200	300	300	300	300	300

Fonte: Organização Mundial da Saúde.<sup>(17)</sup>

**Quadro 5.** Esquema básico para o tratamento da meningite tuberculosa em crianças.

Fase de tratamento	Fármaco <sup>a</sup>	Dosagem diária, de acordo com o peso do paciente						
		≤ 20 kg mg/kg	21-25 kg mg	26-30 kg mg	31-35 kg mg	36-40 kg mg	41-45 kg mg	≥ 45 kg mg
2RHZ	Rifampicina	15 (10-20)	300	450	500	600	600	600
	Isoniazida	10 (7-15)	200	300	300	300	300	300
	Pirazinamida	35 (30-40)	750	1000	1000	1500	1500	2000
10RH	Rifampicina	15 (10-20)	300	450	500	600	600	600
	Isoniazida	10 (7-15)	200	300	300	300	300	300

Fonte: Organização Mundial da Saúde.<sup>(17)</sup> <sup>a</sup>Durante o tratamento da meningite tuberculosa, um corticosteroide pode ser adicionado ao esquema antituberculose: prednisona oral (1-2 mg/kg ao dia) por 4 semanas ou, em casos graves, dexametasona intravenosa (0,3-0,4 mg/kg ao dia) por 4-8 semanas, com reduções graduais da dose ao longo das 4 semanas seguintes.

**Quadro 6.** Fatores a serem considerados na escolha do esquema terapêutico para crianças com tuberculose multirresistente.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilidade confirmada ou eficácia presumível a/de todos os fármacos do esquema de curta duração para TB-MDR (excetuada a resistência à isoniazida)</li> <li>• Ausência de exposição ao esquema de segunda linha para TB-MDR por &gt; 1 mês</li> <li>• Ausência de intolerância a qualquer fármaco do esquema de curta duração não tóxico para TB-MDR (isto é, interações medicamentosas)</li> <li>• Gravidez excluída</li> <li>• Somente doença pulmonar</li> <li>• Todos os fármacos do esquema de curta duração para TB-MDR estão disponíveis para o programa</li> </ul>		
↓ SIM ↓	↓ NÃO ↓	
Esquema de curta duração para TB-MDR	Falha do esquema, intolerância aos fármacos, retorno após interrupção por > 2 meses, aparecimento de um critério de exclusão →	Esquema mais longo (individualizado) para TB-MDR

TB-MDR: tuberculose multirresistente (do inglês *multidrug-resistant*). Fonte: Grzemska M.<sup>(9)</sup>

delamanid no esquema terapêutico para TB-MDR em crianças não elegíveis para o esquema curto mencionado anteriormente, especialmente levando em conta que não há uma posição segura quanto à interação entre bedaquilina e delamanid no mesmo paciente.<sup>(46)</sup> Foi proposto que a administração do delamanid na infância constitui uso compassivo.<sup>(47,48)</sup> No entanto, revisões sistemáticas do uso de bedaquilina e delamanid em crianças recomendam cautela e o monitoramento acurado do intervalo  $Q_T$  corrigido pela fórmula de Fridrichia.<sup>(49-51)</sup> Estudos sobre esses fármacos são escassos, o que limita seu uso atualmente.<sup>(52)</sup>

Na avaliação da coinfeção tuberculose/HIV em crianças, recomenda-se que todos os indivíduos diagnosticados com HIV/AIDS e tuberculose ativa devam iniciar a terapia antirretroviral (TARV) combinada, independentemente da forma clínica da tuberculose e

da contagem de linfócitos T CD4+.<sup>(28,29)</sup> Deve-se ter em mente que as formas atípicas da doença ocorrem em pacientes com maior grau de imunodeficiência causada pela infecção pelo HIV.<sup>(28,53)</sup>

Durante o tratamento da coinfeção tuberculose/HIV, quando o esquema de TARV é escolhido, deve-se levar em consideração que a rifampicina é um potente indutor do citocromo p450 e da glicoproteína P, o que reduz significativamente as concentrações plasmáticas de inibidores de protease e de inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos, pois esses fármacos utilizam a mesma via metabólica.<sup>(28)</sup>

Desde 2015, formulações de fármacos antituberculose em combinações de dose fixa, apresentadas na forma de comprimidos dissolúveis de gosto agradável, estão disponíveis nas seguintes doses: rifampicina (75 mg),

isoniazida (50 mg) e pirazinamida (150 mg) para a fase intensiva; e rifampicina (75 mg) e isoniazida (75 mg) para a fase de manutenção. Embora essas formulações ainda não estejam disponíveis no Brasil, há negociações em curso para adquiri-las. Ainda não existem fármacos de segunda linha disponíveis em formulações adequadas para crianças. Portanto, o tratamento da TB-MDR ainda apresenta obstáculos relacionados à administração de muitos fármacos que precisam ser adaptados para administração em pacientes pediátricos, o que claramente tem um impacto negativo na adesão.<sup>(54,55)</sup>

## PREVENÇÃO DA TUBERCULOSE EM CRIANÇAS

As intervenções em saúde atualmente disponíveis para a prevenção da tuberculose relacionadas especificamente a crianças são o tratamento da ILTB e a vacinação com BCG. A ILTB é definida como um estado de resposta imune persistente à exposição ao *M. tuberculosis* sem evidências clínicas ou radiológicas de tuberculose ativa.<sup>(56)</sup> Adultos e crianças que são contatos de pacientes com TBP com baciloscopia positiva apresentam maior risco de ILTB e de progressão da ILTB para doença ativa, bem como maior incidência de tuberculose ativa.<sup>(57-60)</sup> O tratamento farmacológico da ILTB é a principal intervenção capaz de prevenir a progressão para tuberculose ativa nesses indivíduos.<sup>(2)</sup>

As crianças, em particular aquelas com menos de 5 anos de idade, representam um grupo para o qual há evidências claras dos benefícios de testar e tratar para ILTB.<sup>(58-60)</sup> A OMS,<sup>(59)</sup> a *International Union against Tuberculosis and Lung Disease* (União Internacional contra a Tuberculose e Doenças Pulmonares),<sup>(19)</sup> e as *International Standards for Tuberculosis Care* (Recomendações Internacionais para Cuidados em Tuberculose),<sup>(61)</sup> bem como as principais diretrizes norte-americanas e europeias,<sup>(62-65)</sup> são unânimes em preconizar que, após a exclusão de tuberculose ativa, a ILTB seja tratada em dois grupos de alto risco: crianças com menos de 5 anos de idade e pessoas vivendo com o HIV que foram expostas a casos de TBP confirmada bacteriologicamente. O rastreamento de crianças com menos de 5 anos de idade para tuberculose ativa e ILTB é uma estratégia recomendada pela OMS, mesmo em países com recursos limitados.<sup>(57,59)</sup>

As diretrizes do Programa Nacional de Tuberculose recomendam que a investigação e, se necessário, o tratamento da ILTB em crianças com menos de 5 anos de idade que tiveram contato com casos de TBP com baciloscopia positiva sejam priorizados.<sup>(28)</sup> No entanto, apenas 44,9% desses contatos foram rastreados em 2015 em todo o país; nos estados do Amapá e Rio de Janeiro, essa proporção foi de apenas 22,3% e 22,1%, respectivamente, no mesmo ano.<sup>(3)</sup>

Em 2016, havia, no mundo, aproximadamente 1,3 milhão de crianças com menos de 5 anos de idade que eram contatos próximos de casos de TBP confirmada bacteriologicamente e eram, portanto, elegíveis para

tratamento preventivo da tuberculose. Embora o número de crianças nessa faixa etária que teriam iniciado o tratamento para ILTB tenha aumentado em 85% entre 2015 e 2016, ele ainda representa apenas 13% das crianças elegíveis para receber tratamento.<sup>(1)</sup>

A administração de tratamento para ILTB em crianças com menos de 5 anos de idade que são contatos de casos de TBP com baciloscopia positiva (algumas diretrizes usam o termo "casos de tuberculose contagiosa", incluindo também casos de tuberculose laríngea) é recomendada independentemente da existência ou não de confirmação da ILTB.<sup>(56,57,61)</sup> Assim como em adultos, o diagnóstico de ILTB em crianças se baseia nos resultados da PT realizada pela técnica de Mantoux. A interpretação desses resultados (enduração cutânea medida em milímetros) varia de acordo com o grau de exposição ao caso índice e com o estado de imunização com a vacina BCG. No Brasil, crianças e adolescentes que são contatos domiciliares de casos de TBP e não foram vacinados com BCG ou foram vacinados há mais de 2 anos são considerados positivos se sua resposta à PT for uma enduração cutânea de pelo menos 5 mm. No caso daqueles vacinados com BCG há menos de 2 anos, o ponto de corte para positividade à PT é uma enduração de 10 mm. Os contatos que inicialmente apresentam PTs negativas devem repetir o teste após 8 semanas.<sup>(28)</sup>

Os *interferon-gamma release assays* (IGRAs, ensaios de liberação de interferon-gama) possuem baixa sensibilidade em crianças com menos de 2 anos de idade e em crianças imunossuprimidas; os IGRAs não são tipicamente recomendados para uso nessa faixa etária.<sup>(17,65,66)</sup> A frequência de resultados indeterminados entre essas crianças é aparentemente maior com o ensaio QuantiFERON-TB Gold In-Tube do que com o ensaio T-SPOT.TB. Para crianças mais velhas, a sensibilidade e especificidade do ensaio QuantiFERON-TB Gold In-Tube e do ensaio T-SPOT.TB são comparáveis às relatadas para seu uso em adultos. No entanto, em comparação às PTs, os IGRAs são mais caros e exigem apoio laboratorial mais sofisticado, portanto não sendo indicados como substitutos da PT em regiões onde os recursos são limitados.<sup>(17,56)</sup>

Os esquemas terapêuticos recomendados para ILTB são os seguintes<sup>(56,62)</sup>: isoniazida diariamente por 6 meses ou 9 meses (o esquema de 9 meses é o único que os *Centers for Disease Control and Prevention* dos Estados Unidos recomendam para uso em crianças); isoniazida e rifampicina diariamente por 3-4 meses; rifampicina diariamente por 3-4 meses; e isoniazida e rifapentina semanalmente por 3 meses (não recomendado para crianças com menos de 2 anos de idade ou pacientes infectados pelo HIV em uso de TARV).

Estima-se que a eficácia do tratamento da ILTB com isoniazida por 6-12 meses (idealmente, por 9 meses) seja de 60-90%, sem diferenças significativas no nível de proteção entre tratamentos de diferentes durações.<sup>(67)</sup> Uma revisão recente mostrou que a profilaxia com isoniazida dada a crianças infectadas



pelo HIV na África reduz o risco de tuberculose ativa e morte entre aquelas que não estão em uso de TARV, embora não tenham sido observados benefícios claros para as crianças que estão em uso de TARV.<sup>(68)</sup> O uso do esquema de 6 meses de isoniazida (5-10 mg/kg diariamente, até no máximo 300 mg/dia) é a estratégia recomendada pelo Programa Nacional de Tuberculose, e o esquema é geralmente bem tolerado por crianças e adolescentes.<sup>(28)</sup> Para adultos e crianças que são contatos de casos de TB-MDR, ainda não há esquemas para tratamento preventivo com base em estudos de eficácia, embora a execução desses estudos seja considerada uma prioridade pela comunidade científica. A combinação de pelo menos dois fármacos (pelo menos um dos quais deve ser um bactericida) é o esquema recomendado pelos especialistas.<sup>(35,69)</sup>

Um dos indicadores prioritários da Estratégia *End TB* é o tratamento preventivo de  $\geq 90\%$  dos indivíduos infectados pelo HIV e crianças que são contatos de casos de TBP.<sup>(4)</sup> No entanto, para alcançar esse objetivo, será necessário aumentar a capacidade dos programas para investigar contatos e oferecer terapia preventiva. Várias barreiras para o tratamento preventivo em crianças foram identificadas, tais como a incapacidade de excluir a tuberculose ativa, o medo de criar resistência aos fármacos antituberculose, a baixa adesão aos esquemas terapêuticos de longa duração, o baixo nível socioeconômico de algumas famílias e a baixa adesão dos casos índices ao tratamento da tuberculose ativa.<sup>(14,70)</sup> A menos que essas barreiras possam ser superadas, os indicadores relativos à investigação de contatos e à conclusão do tratamento preventivo da tuberculose com isoniazida em crianças ficarão longe do que se espera.

Há mais de 100 anos, a vacina BCG está disponível para a prevenção primária da tuberculose em crianças. Embora a vacina previna 60-90% dos casos de formas graves de tuberculose ativa em crianças (formas disseminadas e meningite tuberculosa), ela não é eficaz na prevenção da doença em adultos.<sup>(17)</sup> No Brasil, há uma alta cobertura de imunização com BCG.<sup>(3,28)</sup> No entanto, isso não teve um impacto significativo

sobre o número de casos de TBP ou as formas menos graves de tuberculose extrapulmonar entre crianças infectadas pelo *M. tuberculosis* após a vacinação. O lento declínio da incidência de tuberculose observado no mundo nas últimas décadas reforça a necessidade de uma vacina mais eficaz contra a tuberculose, uma que ofereça proteção contra todas as formas de tuberculose em diferentes faixas etárias. Em 2017, havia 12 novas vacinas contra a tuberculose sendo testadas em ensaios de fase I, II ou III.<sup>(1)</sup>

## COMENTÁRIOS FINAIS

As crianças representam o elo mais frágil entre os complexos mecanismos atualmente envolvidos no controle da tuberculose. Para alcançar as ambiciosas metas delineadas na Estratégia *End TB*, são necessários esforços combinados dos diversos setores da sociedade. Deve ser dada prioridade a medidas que abordem as peculiaridades da tuberculose na infância: garantir a identificação (por meio do rastreamento de contatos) e tratamento precoces da tuberculose ativa e da ILTB em crianças; utilizar métodos mais sensíveis e menos invasivos para o diagnóstico da tuberculose extrapulmonar e da tuberculose em pacientes que produzem amostras paucibacilares; tornar os fármacos antituberculose próprios para crianças mais amplamente disponíveis; e formular novos fármacos para formas resistentes de tuberculose que apresentem baixa toxicidade em crianças. Recursos financeiros adequados e vontade política são essenciais para que essas metas sejam atingidas e a tuberculose seja finalmente retirada da lista das principais causas de morte entre crianças no mundo.

## AGRADECIMENTOS

O trabalho faz parte dos projetos colaborativos da *European Respiratory Society/Asociación Latinoamericana del Tórax* e da *European Respiratory Society/Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*.

## REFERÊNCIAS

- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2017 Nov 27]. Global tuberculosis report 2017. [Adobe Acrobat document, 262p.]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259366/1/9789241565516-eng.pdf?ua=1>
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2017 Nov 27]. Global tuberculosis report 2016. [Adobe Acrobat document, 214p.]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23098en/s23098en.pdf>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; [cited 2017 Feb 24]. Brasil Livre da Tuberculose. Plano nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública; 1st ed; 2017. [Adobe Acrobat document, 40p.]. Available from <http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/fevereiro/24/Plano-Nacional-Tuberculose.pdf>
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2017 Mar 24]. The End TB Strategy. [Adobe Acrobat document, 20p.]. Available from: [http://www.who.int/tb/End\\_TB\\_brochure.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/End_TB_brochure.pdf?ua=1)
- Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R, et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J*. 2015;45(4):928-52. <https://doi.org/10.1183/09031936.00214014>
- Rendon A, Fuentes Z, Torres-Duque CA, Granado MD, Victoria J, Duarte R, et al. Roadmap for tuberculosis elimination in Latin American and Caribbean countries: a strategic alliance. *Eur Respir J*. 2016;48(5):1282-1287. <https://doi.org/10.1183/13993003.01549-2016>
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2017 Feb 24]. Roadmap for childhood tuberculosis: towards zero deaths. [Adobe Acrobat document, 44p.]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/89506/1/9789241506137\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/89506/1/9789241506137_eng.pdf)
- Carvalho AC, DeRiemer K, Nunes ZB, Martins M, Comelli M, Marinoni A, et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis to contacts of HIV-infected tuberculosis patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(12):2166-71. <https://doi.org/10.1164>

- ajrcm.164.12.2103078
9. Grzemska M. Updated WHO treatment guidelines and the use of new drugs in children. *Resid Pediatr.* 2017;7(Suppl 1):7-10. <https://doi.org/10.25060/residpediatr-2017.v7s1-03>
  10. Seddon JA, Shingadia D. Epidemiology and disease burden of tuberculosis in children: a global perspective. *Infect Drug Resist.* 2014;7:153-65.
  11. Dodd PJ, Gardiner E, Coghlan R, Seddon JA. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Health.* 2014;2(8):e453-9. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70245-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70245-1)
  12. Jenkins HE, Yuen CM, Rodriguez CA, Nathavitharana RR, McLaughlin MM, Donald P, et al. Mortality in children diagnosed with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(3):285-295. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30474-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30474-1)
  13. Graham SM, Sismanidis C, Menzies HJ, Mariais BJ, Detjen AK, Black RE. Importance of tuberculosis control to address child survival. *Lancet.* 2014;383(9928):1605-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60420-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60420-7)
  14. Marais BJ. Improving access to tuberculosis preventive therapy and treatment for children. *Int J Infect Dis.* 2017;56:122-125. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.12.015>
  15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual técnico para o controle da tuberculose. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.
  16. Sant'Anna CC. Diagnóstico da tuberculose na infância e na adolescência. *Pulmão RJ.* 2012; 21(1):60-64.
  17. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2017 Dec 2]. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd ed. [Adobe Acrobat document, 146p.]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21535en/s21535en.pdf>
  18. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(8):498-510. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70182-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70182-8)
  19. The Union – International Union against Tuberculosis and Lung Diseases [homepage on the Internet]. Paris: The Union; [cited 2017 Nov 29]. The Union's desk guide for diagnosis and management of TB in children. 3rd ed; 2016. [Adobe Acrobat document, 40p.]. Available from: [https://www.theunion.org/what-we-do/publications/english/2016\\_Desk-guide\\_Africa\\_Web.pdf](https://www.theunion.org/what-we-do/publications/english/2016_Desk-guide_Africa_Web.pdf)
  20. Luzzati R, Migliori GB, Zignol M, Cirillo DM, Maschio M, Tominz R. Children under 5 years are at risk for tuberculosis after occasional contact with highly contagious patients: outbreak from a smear-positive healthcare worker. *Eur Respir J.* 2017;50(5). pii: 1701414. <https://doi.org/10.1183/13993003.01414-2017>
  21. Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Lancet Infect Dis.* 2003;3(10):624-32. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00771-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00771-0)
  22. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselting AC, Obihara CC, Nelson LJ, et al. The clinical epidemiology of childhood pulmonary tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(3):278-85.
  23. Donald PR. The North American contribution to our knowledge of childhood tuberculosis and its epidemiology. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(8):890-8. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0915>
  24. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselting AC, Obihara CC, Starke JJ, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(4):392-402.
  25. Marais BJ, Gie RP, Obihara CC, Hesselting AC, Schaaf HS, Beyers N. Well defined symptoms are of value in the diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child.* 2005;90(11):1162-5. <https://doi.org/10.1136/adc.2004.070797>
  26. Sant'Anna C, March MF, Barreto M, Pereira S, Schmidt C. Pulmonary tuberculosis in adolescents: radiographic features. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(12):1566-8.
  27. Marques HHS, Sant'Anna C. Tuberculose. In: Rodrigues JC, Adde FV, Silva LVRF. *Doenças Respiratórias*. São Paulo: Manole; 2008.
  28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
  29. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes. Guia de Tratamento. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
  30. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2017 Dec 12]. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. [Adobe Acrobat document, 52p.]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/1/9789241500708\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/1/9789241500708_eng.pdf)
  31. Gie R. Diagnostic Atlas of Intra-thoracic Tuberculosis in Children. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2003.
  32. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet.* 2005;365(9454):130-4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17702-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17702-2)
  33. Planting NS, Visser GL, Nicol MP, Workman L, Isaacs W, Zar HJ. Safety and efficacy of induced sputum in young children hospitalised with suspected pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(1):8-12. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0132>
  34. Nicol MP, Whitelaw A, Stevens W. Using Xpert MTB/RIF. *Curr Resp Med Rev.* 2013;9:187-192. <https://doi.org/10.2174/1573398X11309990015>
  35. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; [updated 2016 Oct; cited 2017 Dec 14]. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis-2016 update. [Adobe Acrobat document, 64p.]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/1/9789241549639-eng.pdf?ua=1>
  36. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; [updated 2016 Oct; cited 2017 Dec 14]. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update 2013. [Adobe Acrobat document, 97p.]. Available from [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112472/1/9789241506335\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112472/1/9789241506335_eng.pdf?ua=1)
  37. Sieiro TLA, Aurílio RB, Soares ECC, Chiang SS, Sant'Anna CC. The role of the Xpert MTB/RIF assay among adolescents suspected of pulmonary tuberculosis in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* In press 2018.
  38. Sant'Anna C, Orfalais CT, March Mde F, Conde MB. Evaluation of a proposed diagnostic scoring system for pulmonary tuberculosis in Brazilian children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(4):463-5.
  39. Pedrozo C, Sant'Anna C, de Fatima March M, Lucena S. Clinical scoring system for paediatric tuberculosis in HIV-infected and non-infected children in Rio de Janeiro. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(3):413-5.
  40. Edwards DJ, Kitetele F, Van Rie A. Agreement between clinical scoring systems used for the diagnosis of pediatric tuberculosis in the HIV era. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(3):263-9.
  41. Pearce EC, Woodward JF, Nyandiko WM, Vreeman RC, Ayaya SO. A systematic review of clinical diagnostic systems used in the diagnosis of tuberculosis in children. *AIDS Res Treat* 2012;2012:401896. <https://doi.org/10.1155/2012/401896>
  42. David SG, Lovero KL, Pombo March MFB, Abreu TG, Ruffino Netto A, Kritski AL. A comparison of tuberculosis diagnostic systems in a retrospective cohort of HIV-infected children in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Infect Dis.* 2017;59:150-155. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.01.038>
  43. Nansumba M, Kumbakumba E, Orikiriza P, Muller Y, Nackers F, Debeaudrap P, et al. Detection Yield and Tolerability of String Test for Diagnosis of Childhood Intra-thoracic Tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(2):146-51. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000956>
  44. Falzon D, Schünemann HJ, Harausz E, González-Angulo L, Lienhardt C, Jaramillo E, et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. *Eur Respir J.* 2017;49(3). pii: 1602308. <https://doi.org/10.1183/13993003.02308-2016>
  45. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16076. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.76>
  46. World Health Organization. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2016.

47. Tadolini M, Garcia-Prats AJ, D'Ambrosio L, Hewison C, Centis R, Schaaf HS, et al. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: early experiences and challenges. *Eur Resp J*. 2016;48(3):938-943. <https://doi.org/10.1183/13993003.00705-2016>
48. Esposito S, Bosis S, Tadolini M, Bianchini S, Migliori GB, Principi N. Efficacy, safety, and tolerability of a 24-month treatment regimen including delamanid in a child with extensively drug-resistant tuberculosis: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(46):e5347. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005347>
49. Pontali E, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Migliori GB. Bedaquiline and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic and critical analysis of the evidence. *Eur Respir J*. 2016;47(2):394-402. <https://doi.org/10.1183/13993003.01891-2015>
50. Pontali E, D'Ambrosio L, Centis R, Sotgiu G, Migliori GB. Multidrug-resistant tuberculosis and beyond: an updated analysis of the current evidence on bedaquiline. *Eur Respir J*. 2017;49(3). pii: 1700146. <https://doi.org/10.1183/13993003.00146-2017>
51. Pontali E, Sotgiu G, Tiberi S, D'Ambrosio L, Centis R, Migliori GB. Cardiac safety of bedaquiline: a systematic and critical analysis of the evidence. *Eur Respir J*. 2017;50(5). pii: 1701462. <https://doi.org/10.1183/13993003.01462-2017>
52. D'Ambrosio L, Centis R, Tiberi S, Tadolini M, Dalcolmo M, Rendon A, et al. Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-extensively drug-resistant tuberculosis in children: a systematic review. *J. Thorac Dis*. 2017;9(7):2093-2101. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.06.16>
53. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Recomendações para o manejo da coinfeção TB-HIV em serviços de atenção especializada a pessoas vivendo com HIV/AIDS. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
54. Brands A, Volz A. Childhood tuberculosis in Americas: challenges, opportunities and steps to be taken. *Resid Pediatr*. 2016;6(1):11-15. <https://doi.org/10.25060/residpediatr-2016.v6n1-02>
55. TB ALLIANCE [homepage on the Internet]. New York City: TB ALLIANCE; [cited 2017 Nov 30]. Child-friendly medicines; [about 11 screens]. Available from: <https://www.tballiance.org/child-friendly-medicines>
56. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2017 Feb 24]. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. [Adobe Acrobat document, 38p.]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/1/9789241548908\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/1/9789241548908_eng.pdf?ua=1&ua=1)
57. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2017 Dec 10]. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. [Adobe Acrobat document, 70p.]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77741/1/9789241504492\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77741/1/9789241504492_eng.pdf)
58. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;41(1):140-56. <https://doi.org/10.1183/09031936.00070812>
59. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1563-76. <https://doi.org/10.1183/13993003.01245-2015>
60. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol*. 1974;99(2):131-8. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a121593>
61. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2017 Nov 29]. TB CARE 1. International Standards for Tuberculosis Care, 3rd ed; 2014. [Adobe Acrobat document, 92p.]. Available from: [http://www.who.int/tb/publications/ISTC\\_3rdEd.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/publications/ISTC_3rdEd.pdf?ua=1)
62. Centers for Disease Control and Prevention – CDC [homepage on the internet]. Atlanta (GA): CDC; [cited 2017 Nov 29]. Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers. [Adobe Acrobat document, 40p.]. Available from: <https://www.cdc.gov/tb/publications/tbi/pdf/TargetedLTBI.pdf>
63. Public Health Agency of Canada. Centre for Communicable Diseases and Infection Control [homepage on the Internet]. Ottawa: Public Health Agency of Canada; [cited 2017 Nov 29]. Canadian Tuberculosis Standards. 7th ed. 2014. [Adobe Acrobat document, 468p.]. Available from: [http://publications.gc.ca/collections/collection\\_2014/aspc-phac/HP40-18-2014-eng.pdf](http://publications.gc.ca/collections/collection_2014/aspc-phac/HP40-18-2014-eng.pdf)
64. Migliori GB, Zellweger JP, Abubakar I, Ibraim E, Caminero JA, De Vries G, et al. European union standards for tuberculosis care. *Eur Respir J*. 2012;39(4):807-19. <https://doi.org/10.1183/09031936.00203811>
65. Bergamini BM, Losi M, Vaienti F, D'Amico R, Meccugni B, Meacci M, et al. Performance of commercial blood tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics*. 2009;123(3):e419-24. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1722>
66. Carvalho AC, Schumacher RF, Bigoni S, Soncini E, Notarangelo L, Apostoli A, et al. Contact investigation based on serial interferon-gamma release assays (IGRA) in children from the hematology-oncology ward after exposure to a patient with pulmonary tuberculosis. *Infection*. 2013;41(4):827-31. <https://doi.org/10.1007/s15010-013-0450-y>
67. Smieja M, Marchetti C, Cook D, Small FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001363.
68. Zunza M, Gray DM, Young T, Cotton M, Zar HJ. Isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-infected children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8:CD006418. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006418.pub3>
69. Lange C, Abubakar I, Alffenaar JW, Bothamley G, Caminero JA, Carvalho AC, et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2014;44(1):23-63. <https://doi.org/10.1183/09031936.00188313>
70. Mendonça AM, Kritski AL, Land MG, Sant'Anna CC. Abandonment of Treatment for Latent Tuberculosis Infection and Socioeconomic Factors in Children and Adolescents: Rio De Janeiro, Brazil. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154843. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154843>