

ESCOLA DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA  
DOUTORADO EM SAÚDE DA CRIANÇA

TATIANA KURTZ

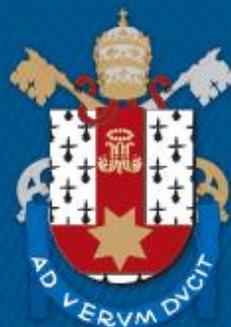
AVALIAÇÃO DO EFEITO DA VACINAÇÃO BCG NA REAÇÃO DO TESTE  
TUBERCULÍNICO (TT) NOS DOIS PRIMEIROS ANOS DE VIDA.

Orientador: Dr. Leonardo Araújo Pinto

Porto Alegre

2018

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica  
do Rio Grande do Sul

---

**TATIANA KURTZ**

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DA VACINAÇÃO BCG NA REAÇÃO DO TESTE  
TUBERCULÍNICO (TT) NOS DOIS PRIMEIROS ANOS DE VIDA.**

Tese apresentada como requisito para a obtenção do grau de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Araújo Pinto

Porto Alegre  
2018

---

---

## Ficha Catalográfica

K96a Kurtz, Tatiana

Avaliação do efeito da vacinação BCG na reação do Teste Tuberculínico (TT) nos dois primeiros anos de vida / Tatiana Kurtz . – 2017.

098 f.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Araújo Pinto.

1. Mycobacterium tuberculosis. 2. Tuberculose latente. 3. Teste tuberculínico. 4. Bacilo Calmette-Guerin. I. Pinto, Leonardo Araújo. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecário responsável: Marcelo Votto Texeira CRB-10/1974

---

---

**TATIANA KURTZ**

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DA VACINAÇÃO BCG NA REAÇÃO DO TESTE  
TUBERCULÍNICO (TT) NOS DOIS PRIMEIROS ANOS DE VIDA.**

Tese apresentada como requisito para a obtenção do grau de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Araújo Pinto

Aprovada em: \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2017.

---

Professor Doutor Marcelo Scotta

---

Professora Doutora Rita Mattiello

---

Professor Doutor Dennis Baroni Cruz

Porto Alegre

2018

---



*Dedicatória*

*Dedico esta pesquisa às crianças, pelas quais cultivo muito amor e dedicação.*

*“Conhecimento não é aquilo que você sabe, mas o que você faz com aquilo que você sabe.”*

*(Aldous Huxley)*



---

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Jenor e Marli, meu irmão Denis e minha cunhada Denise, pelo carinho e apoio incondicional em todas as etapas da minha vida, e, neste período, compreendendo a necessidade de horas de reclusão em estudo.

À minha secretária Tânia Andréia Goettert pela dedicação com que sempre executou as minhas solicitações.

Aos meus colegas docentes Prof. Dr. Dennis Baroni Cruz, Prof. Dra. Giana Diesel Sebastiany e Prof. Dra. Marília Dornelles Bastos pelo incentivo e confiança depositados em mim.

Aos meus colegas médicos Fabiani Waechter Renner, Cristiano Firpo Freire, Márcio Abelha Martins e Jorge Fernando Bertão pelo incentivo e colaboração para o êxito da pesquisa.

À enfermeira Eloete Stahlecker pelo comprometimento com a sua profissão, pelo carinho com os pacientes e pela dedicação em realizar cada Teste Tuberculínico com o máximo cuidado técnico.

Ao bioquímico Fernando Mossmann por conseguir meu acesso à aquisição do teste tuberculínico quando ocorreu falta no mercado mundial, portanto sem sua ajuda não seria possível realizar esta pesquisa.

À bolsista científica de Medicina (UNISC) Paola de Oliveira Abreu que me acompanhou desde o início desta trajetória, sempre disposta a realizar todas as atividades ao meu lado.

Ao bolsista científico de Medicina (UNISC) Leonardo Silveira Nascimento, sempre disposto a colaborar com as etapas desta pesquisa.

Aos bolsistas científicos de Medicina (UNISC) que também participaram em etapas desta pesquisa, pela disponibilidade e colaboração na coleta de dados, Julia Canani, Giovanni Rech e Angélica Feil.

À secretária do Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança Carla Carmo de Melo Rothman pelas lembranças, cordialidade e organização para que tudo desse certo nas etapas deste Doutorado.

---

---

Aos Professores do Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança pelos ensinamentos que me proporcionaram ao longo das disciplinas cursadas

Aos Professores Doutores Rita Mattiello e Marcelo Scotta, pela gentileza de participarem da Banca de Qualificação.

Aos Professores Doutores Rita Mattiello, Dennis Baroni Cruz e Marcelo Scotta por terem aceitado participar da Banca de Defesa deste trabalho.

Em especial, agradeço ao meu Professor Orientador Dr. Leonardo Araújo Pinto por confiar a mim esta sua idéia de pesquisa, me aceitando como sua doutoranda, bem como pelos ensinamentos, comprometimento com a pesquisa e orientação em todo este caminho percorrido por mim.

Por fim, um especial agradecimento aos pais e as crianças que participaram deste estudo.

---

---

## RESUMO

**Introdução e Objetivos:** A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa complexa, podendo ocorrer em qualquer faixa etária. Quando o hospedeiro entra em contato com o *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) a resposta imunitária do organismo pode ser suficiente para evitar a doença, ocorrendo destruição total das bactérias ou estabelecimento de um estado de latência, denominado de tuberculose latente (TBL). Devido à dificuldade em demonstrar MTB nos espécimes clínicos da criança, o diagnóstico da TB doença é fundamentado em bases clínicas, epidemiológicas e radiológicas associados à interpretação do teste tuberculínico (TT) cutâneo. Neste contexto, verifica-se que a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*, na sua maioria forma latente, representa um importante reservatório de reativação da doença. Este contingente é suficiente para continuar gerando novos casos por muitas décadas, mesmo que a cadeia de transmissão seja interrompida. Dessa forma, a definição precisa dos critérios para diagnóstico de TB latente tem grande relevância e o TT é uma importante ferramenta. O objetivo do estudo é avaliar o efeito da vacina BCG neonatal na reação de endurecimento cutânea do Teste Tuberculínico e definir pontos de corte para detectar tuberculose nos dois primeiros anos de vida.

**Métodos:** Estudo transversal, em crianças do município de Santa Cruz do Sul, que se adequaram aos critérios de inclusão do estudo: lactentes até 2 anos de idade que receberam vacina BCG durante o período neonatal. Critérios de exclusão foram: peso ao nascimento <2,000 gramas, ser filho de mãe HIV positiva, ou mãe com vigência de tuberculose no período perinatal, ou ainda os casos em que houve evidência de imunodeficiência primária, ausência de cicatriz vacinal de BCG após 6 meses de vida, além de investigação de TB e contato de TB. As crianças foram identificadas e incluídas através de autorização do responsável, mediante explicação do projeto e aceitação do termo de consentimento. O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Santa Cruz, onde foi realizada a coleta de dados dos pacientes e Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC). A variável em estudo foi a reação de endurecimento cutânea do teste tuberculínico, nos dois primeiros anos pós-vacinação, utilizando diferentes pontos de corte. Realizada uma análise descritiva das variáveis. As variáveis numéricas foram representadas por meio de média e desvio padrão e as categóricas por meio de número absoluto e

---

---

porcentagem. Para descrição dos dados, foram utilizados médias e desvio padrão, ou mediana e intervalo interquartil para as variáveis quantitativas; porcentagem para as variáveis qualitativas. Para análise do Teste Tuberculínico a amostra foi submetida ao teste de análise de variância (ANOVA), com nível de significância de  $p \leq 0,05$ . Os dados analisados no Programa SPSS 17.0.

**Resultados:** Os participantes potencialmente elegíveis totalizaram 808, desses 90 foram selecionados a partir dos critérios de inclusão/exclusão. Dados coletados incluíram características demográficas, índices nutricionais, estado de vacinação e exposição prévia à TB. TTs foram administrados e a enduração medida após 48-72 horas. Os selecionados foram de ambos os sexos, com idade variando entre 3 e 24 meses. Destes, onze foram excluídas, pois não compareceram a leitura do teste tuberculínico (TT), resultando em amostra final de 79 pacientes. A mediana das idades foi de 9,5 meses, entre os meninos, e 11 meses entre as meninas. Realizada divisão em 3 grupos conforme faixa etária: entre 3-9 meses (grupo 1), 10-18 meses (grupo 2) e 19-24 meses de idade (grupo 3). Constatamos que, quando comparados os 3 grupos, evidenciamos queda na média de reação à tuberculina conforme a faixa etária progride, apresentando significância estatística ( $p = 0.041$ ). Considerando a provável ausência de infecção por *Mycobacterium tuberculosis* na amostra de pacientes incluídos no estudo, observamos que o teste tuberculínico com reação mais elevada ocorre no grupo 1. A partir dos 10 meses de idade nenhum paciente demonstra reação ao teste tuberculínico acima de 5 mm. O achado evidencia o declínio na curva de reação à tuberculina já no primeiro ano de vida. Realizada análise complementar excluindo os pacientes que não apresentaram reação de enduração (TT= 0 mm), sendo excluídos da interpretação 28 pacientes. Os 51 pacientes com Teste Tuberculínico reator foram divididos nos mesmos 3 grupos conforme faixa etária. Entre 3-9 meses (grupo 1), 10-18 meses (grupo 2) e 19-24 meses de idade (grupo 3), onde constatamos que quando comparados os 3 grupos, novamente evidenciamos queda na reação à tuberculina conforme a faixa etária progride, apresentando significância ( $p = 0.031$ ). Constatamos que não ocorreram efeitos adversos, descritos em literatura, nos pacientes que se submeteram a aplicação do Teste Tuberculínico.

---

---

**Conclusões:** A partir dos dados do estudo demonstramos que ocorre queda da reação de enduração no teste tuberculínico nos primeiros 12 meses de idade em pacientes previamente hígidos e vacinados com BCG no período neonatal. Portanto nossos resultados sugerem que o ponto de corte poderia ser modificado de 10mm para 5mm de enduração após os 12 meses de idade, melhorando a especificidade do teste diagnóstico TT para identificação dos casos de TB infecção. Esta reavaliação do ponto de corte menor nos dois primeiros anos de vida pode evitar manejos inadequados nos pacientes com contato com tuberculose.

**Palavras chave:** *Mycobacterium tuberculosis*, Tuberculose latente, Teste tuberculínico, Bacilo Calmette-Guerin.

---

---

## ABSTRACT

**Introduction and Objectives:** Tuberculosis (TB) is a complex infectious disease that can occur in any age group. When the host comes in contact with *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) the immune response of the organism may be sufficient to prevent the disease, resulting in total destruction of the bacteria or establishment of latency, termed latent tuberculosis (TBL). Due to the difficulty in demonstrating MTB in the clinical specimens of the child, the diagnosis of TB disease is based on the clinical, epidemiological and radiological bases associated with the interpretation of the cutaneous tuberculin (TT) test. In this context, *Mycobacterium tuberculosis* infection, mostly latent, represents an important reservoir for reactivation of the disease. This contingent is sufficient to continue generating new cases for many decades, even if the chain of transmission is interrupted. Thus, the precise definition of the criteria for diagnosis of latent TB has great relevance and TT is an important tool. The objective of the study is to evaluate the effect of the neonatal BCG vaccine on the tuberculin skin test cutaneous reaction and to define cutoff points to detect tuberculosis in the first two years of life.

**Methods:** A cross-sectional study was carried out in children from the municipality of Santa Cruz do Sul, who met the inclusion criteria of the study: infants up to 2 years of age who received BCG vaccine during the neonatal period. Exclusion criteria were birth weight <2,000 grams, being the mother of HIV positive mother, or mother with persistence of tuberculosis in the perinatal period, or cases where there was evidence of primary immunodeficiency, absence of BCG vaccine scar after 6 months of life, in addition to TB research and TB contact. The children were identified and included through the authorization of the person responsible, explaining the project and accepting the consent term. The project was approved by the Research Ethics Committee of the Santa Cruz Hospital, where patient data were collected and the University of Santa Cruz do Sul (UNISC). The variable under study was the cutaneous induration reaction of the tuberculin test, in the first two years post-vaccination, using different cutoff points. A descriptive analysis of the variables was performed. Numerical variables were represented by mean and standard deviation and categorical variables by means of absolute number and percentage. To describe the data, we used means and standard deviation, or median and interquartile range

---

---

for the quantitative variables; percentage for qualitative variables. For analysis of the Tuberculin Test, the sample was submitted to the analysis of variance (ANOVA), with significance level of  $p \leq 0.05$ . The data analyzed in the SPSS Program 17.0.

**Results:** Potentially eligible participants totaled 808, of which 90 were selected from the inclusion / exclusion criteria. Data collected included demographic characteristics, nutritional indexes, vaccination status and previous exposure to TB. TTs were administered and induration measured after 48-72 hours. The selected ones were of both sexes, with ages varying between 3 and 24 months. Of these, eleven were excluded because they did not attend the reading of the tuberculin test (TT), resulting in a sample of 79 patients. The median age was 9.5 months for boys and 11 months for girls. It was divided into 3 groups according to the age range: between 3-9 months (group 1), 10-18 months (group 2) and 19-24 months of age (group 3). We found that, when comparing the 3 groups, we showed a decrease in the mean response to tuberculin as the age group progresses, presenting statistical significance ( $p = 0.041$ ). Considering the probable absence of Mycobacterium tuberculosis infection in the sample of patients included in the study, we observed that the tuberculin test with the highest reaction occurs in group 1. From the age of 10 months, no patient shows a reaction to the tuberculin test above 5 mm. The finding shows the decline in the tuberculin reaction curve in the first year of life. A complementary analysis was performed excluding patients who did not present an induration reaction (TT = 0 mm), and 28 patients were excluded from the interpretation. The 51 patients with Test Tuberculin reactor were divided into the same 3 groups according to age group. Between 3-9 months (group 1), 10-18 months (group 2) and 19-24 months of age (group 3), we found that when comparing the 3 groups, again we showed a decrease in the reaction to tuberculin according to age progresses, presenting significance ( $p = 0.031$ ). We found that there were no adverse effects, described in the literature, in patients who underwent the Tuberculin Test.

**Conclusions:** Based on the data from the study, we demonstrated that the induration reaction occurs in the tuberculin test in the first 12 months of age in previously healthy and BCG-vaccinated patients in the neonatal period. Therefore our results suggest that the cutoff point could be modified from 10mm to 5mm of induration after 12 months of age, improving the specificity of the TT diagnostic test

---

---

to identify cases of TB infection. This reevaluation of the lowest cutoff point in the first two years of life may prevent inappropriate management in patients with tuberculosis.

**Key words:** Mycobacterium tuberculosis, Latent tuberculosis, Tuberculin test, Bacillus Calmette-Guerin.

---

---

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Coeficiente de Incidência de Tuberculose no Rio Grande do Sul, de 2010 a 2014, comparando ao Coeficiente de Incidência nacional. ....	24
Figura 2. Coeficiente de incidência a cada 100 mil habitantes, de Tuberculose (todas as formas) no Rio Grande do Sul, por Regiões de Saúde, em 2011 (A) e em 2014 (B). ....	24
Figura 3. Mapa com a localização dos municípios prioritários do enfrentamento TB, estado do Rio Grande do Sul. ....	25
Figura 4. Distribuição de bairros, município Santa Cruz do Sul, estado do Rio Grande do Sul, Brasil. ....	26
Figura 5. Distribuição dos casos de tuberculose na área urbana do município de Santa Cruz do Sul, estado do Rio Grande do Sul, período 2016-2017, mediante a técnica de representação por pontos de contagem. ....	27
Figura 6. Tuberculina PPD RT 23 SSI 2U. T / 0,1 ml; seringa descartável com agulha intradérmica; régua milimetrada transparente de 10 cm. ....	33
Figura 7. Técnica de aplicação da Tuberculina em terço médio antebraço esquerdo, via intradérmica. ....	33
Figura 8. Teste Tuberculínico. ....	34
Figura 9. Leitura do Teste Tuberculínico. ....	35
Figura 10. Lesão flictenular. ....	39
Figura 11. Teste Tuberculínico realizado em membro superior esquerdo. ....	58
Figura 12. Leitura do Teste Tuberculínico. ....	59
Figura 13. Fluxograma. ....	60
Figura 14. Distribuição dos pacientes quanto à reatividade ao Teste Tuberculínico. ....	62
Figura 15. Considerando a amostra total de pacientes do estudo [n = 79] ....	63
Figura 16. Considerando os pacientes que apresentaram reação no teste tuberculínico [n = 51] ....	64

---

---

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1 - Características dos pacientes analisados. ....	61
Tabela 2 - Relação entre a presença de sintomas respiratórios no domicílio da criança e a reatividade ao TT. ....	62
Tabela 3 - Associação entre os grupos etários e o resultado no TT, considerando todos os pacientes analisados ....	63
Tabela 4 - Associação entre os grupos etários e o resultado no TT, considerando apenas os reatores.....	64
Quadro 1 - Condições associadas a resultados falso-negativos da prova tuberculínica. ....	37
Quadro 2 - Diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças e em adolescentes negativos à baciloscopia. ....	41
Quadro 3 - Indicações para tratamento da TBL de acordo com a enduração do TT e com o grupo de risco. ....	49

---

---

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ATS</b>	American Thoracic Society
<b>BAAR</b>	Bacilos álcool-ácido resistentes
<b>BCG</b>	Bacilo Calmette-Guerin
<b>BK</b>	Bacilo de Koch
<b>CDC</b>	Disease Control and Prevention
<b>HIV</b>	Vírus da Imunodeficiência Humana
<b>MS</b>	Ministério da Saúde
<b>MTB</b>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PNCTB</b>	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
<b>PPD</b>	Derivado Proteico Purificado
<b>TB</b>	Tuberculose
<b>LTB</b>	Tuberculose latente
<b>TRM-TB</b>	Teste rápido molecular para tuberculose
<b>TT</b>	Teste Tuberculínico
<b>WHO</b>	World Health Organization

---

---

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>18</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>20</b>
2.1 TUBERCULOSE .....	20
2.1.1 Epidemiologia da tuberculose .....	22
2.1.2 Contágio da tuberculose .....	28
2.1.3 Complexo mycobacterium tuberculosis .....	28
2.1.4 Diagnóstico .....	29
2.2 TESTE TUBERCULÍNICO (TT).....	32
2.2.1 Diagnóstico através de imagens na radiologia .....	39
2.3 TUBERCULOSE LATENTE (LTB) .....	42
2.4 PREVENÇÃO.....	44
2.5 TRATAMENTO .....	48
2.6 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	50
<b>3 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>52</b>
<b>4 HIPÓTESE</b> .....	<b>53</b>
<b>5 OBJETIVOS</b> .....	<b>54</b>
5.1 OBJETIVO GERAL .....	54
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	54
<b>6 METODOLOGIA</b> .....	<b>55</b>
6.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	55
6.1.1 POPULAÇÃO E AMOSTRA .....	55
6.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	56
6.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	56
6.4 TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO .....	56
6.5 VARIÁVEL EM ESTUDO .....	57
6.5.1 Reação de endureção cutânea do teste tuberculínico .....	57
6.6 AMOSTRA .....	58
<b>7 RESULTADOS</b> .....	<b>60</b>
<b>8 DISCUSSÃO</b> .....	<b>66</b>
<b>9 REFERÊNCIAS</b> .....	<b>70</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>76</b>

---

---

ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	77
ANEXO 2 - QUESTIONÁRIO .....	78
ANEXO 3 - PARECER DE APROVAÇÃO PELO CEP-UNISC .....	80
ANEXO 4 - FICHA DE NOTIFICAÇÃO DO SINAN TUBERCULOSE EM UTILIZAÇÃO NO BRASIL- FONTE: TUBERCULOSE NO RIO GRANDE DO SUL: RELATÓRIO TÉCNICO 2014 - 2015.....	83
ANEXO 5 - ARTIGO ORIGINAL.....	85

---

## 1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa complexa, causada pelo bacilo de Koch (*Mycobacterium tuberculosis*), que determina altos índices de morbidade e mortalidade, sendo um sério problema de saúde pública em países desenvolvidos e em desenvolvimento.(1, 2) É considerada uma das dez principais causas de mortalidade em crianças menores de 5 anos, sendo que quase todos estes óbitos ocorrem em crianças que não estão sendo tratadas para tuberculose. Portanto, tornam-se importantes os esforços para identificar crianças em risco de tuberculose, através de diagnóstico e tratamento adequados com o propósito de reduzir a mortalidade por esta doença.(3)

Estima-se que um terço da população mundial esteja infectada com o bacilo causador da doença. Neste cenário, o Brasil está inserido no grupo de 22 países priorizados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) que concentram 80% dos casos de tuberculose no mundo.(1)

Na maioria das situações em que o hospedeiro entra em contato com o MTB a resposta imunitária do organismo pode ser suficiente para evitar a doença, podendo ocorrer destruição total das bactérias ou estabelecimento de um estado de latência, denominado de tuberculose latente (LTB). Neste período o paciente se apresenta assintomático, sem evidência clínica ou radiológica de doença ativa, ou seja, fase da doença não transmissível, mas com presença de MTB viáveis nos tecidos após uma exposição ao patógeno, onde uma resposta imune é gerada controlando o mesmo. (4-6)

Neste caso, os indivíduos mantêm-se infectados, apresentam teste tuberculínico (TT) positivo, mas microbiologicamente os exames para pesquisa de micobactérias são negativos. Ocasionalmente, a resposta imunitária não é eficaz, resultando em tuberculose (TB) ativa, decorrente de uma primo-infecção ou da reativação de um estado de latência. (7)

---

## *Introdução*

---

Esta doença pode ocorrer em qualquer faixa etária, mas a preocupação com a apresentação da doença na infância decorre da possibilidade de sua manifestação em formas graves com a disseminação hematogênica e meningoenfalítica. (5, 7, 8)

Os casos de tuberculose em crianças ocorrem em sua maioria na faixa etária de menores de 5 anos, pois a doença se manifesta mais frequentemente em até 2 anos após a exposição.(9)

No Brasil, o diagnóstico da TBL é feito por meio da presença de um TT positivo associado à exclusão de TB doença. Sabe-se que o TT apresenta algumas limitações, entre elas podemos citar os resultados falsos positivos visto que o Derivado Proteico Purificado (PPD) não é específico ao MTB, sendo os principais componentes destas proteínas iguais aos de micobactérias ambientais.(7)

A vacinação prévia por BCG também pode gerar resultados falsos positivos o que tende a reduzir a especificidade do teste. Resultados falsos negativos também podem ser observados, principalmente nos casos de: execução incorreta da técnica; déficit imunitário devido idade avançada, uso de imunossupressores e infecção pelo HIV; desnutrição; presença de doença viral ou vacinação com vírus vivo há menos de um mês.(7)

Sabe-se que o controle dos contatos é estratégia fundamental para diagnóstico precoce de casos de TB, tratamento de LTB e diminuição da disseminação da doença, sendo uma prática amplamente recomendada pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCTB). (7)

Devido à dificuldade em demonstrar o *Mycobacterium tuberculosis* nos espécimes clínicos da criança, o diagnóstico da TB doença é fundamentado em bases clínicas, epidemiológicas e radiológicas associados à interpretação do teste tuberculínico (TT) cutâneo, embora a confirmação do agente infeccioso deva ser feita sempre que possível.(8, 10, 11) Neste contexto, verifica-se que a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), na sua maioria em sua forma latente, representa um importante reservatório de reativação da doença. (11) Este contingente é suficiente para continuar gerando novos casos por muitas décadas, mesmo que a cadeia de transmissão seja interrompida.(1, 9)

---

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 TUBERCULOSE

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa complexa, causada por um bacilo álcool-ácido resistente, denominado Bacilo de Koch (*Mycobacterium tuberculosis*), e sua propagação está intimamente ligada às condições de vida da população.(7) Sendo assim, a suscetibilidade à infecção é considerada praticamente universal. (7)

A doença na infância está em ascensão devido ao ressurgimento da tuberculose em adultos. Neste contexto, em muitos países em desenvolvimento o acesso limitado a cuidados de saúde organizados, insuficiências dos programas de controle da tuberculose e, mais recentemente, a pandemia na síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), contribuíram significativamente para o aumento das taxas de casos de tuberculose.(12) Outro fator a ser considerado seriam as populações imigrantes em países industrializados, tornando-se um importante alerta global para esta doença. (13, 14)

A ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS) estimou que em 1995 pelo menos 180 milhões de crianças menores de 15 anos foram infectadas com *Mycobacterium tuberculosis* em todo o mundo, e que quase 170.000 crianças morreriam de tuberculose (TB). Crianças menos de 6 anos de idade apresentam maior risco de desenvolver TB ativa após infecção por *M. tuberculosis* em relação a outras faixas etárias, e superior frequência de complicações associadas à tuberculose, incluindo TB miliar e meningite tuberculosa. Muitos países da África experimentaram dramático aumento da incidência de TB ao longo da última década, presumivelmente como resultado da epidemia do vírus da imunodeficiência humana (HIV).(15)

Apesar de ,historicamente,a doença estar correlacionada a grupos populacionais vulneráveis (com adversidades econômicas, refugiados, imunossuprimidos), o bacilo não respeita fronteiras, podendo afetar pessoas tanto

---

em países desenvolvidos quanto em países emergentes.(16) De acordo com o relatório da World Health Organization (WHO) de 2016, no mundo, 10,5 milhões de novos casos foram relatados em 2015, ocorrendo aproximadamente 1,4 milhão de mortes. (17)

O maior risco de adoecimento se concentra nos primeiros dois anos após a primo-infecção, mas o período de incubação pode se estender por muitos anos e mesmo décadas.(7)

Neste contexto surge a preocupação com a população que, após exposição ao *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), em decorrência de resposta imune, não apresenta clínica de doença ativa, porém o MTB encontra-se viável nos tecidos, sendo denominado de portador de tuberculose latente (LTB). Estes portadores são assintomáticos e não são infectantes, porém 5-15% dos casos possuem chance de apresentar a forma ativa da doença, mas a possível ocorrência desta reativação de tuberculose pode ser evitada com tratamento preventivo.(18, 19)

Considerando este fato, em 2014 a WHO criou a "The End TB Strategy" que visa redução de 90% na incidência de tuberculose (TB) e uma redução de 95% nas mortes por TB até 2035. Em parceria com a European Respiratory Society (ERS) também desenvolveu estratégia para a eliminação da tuberculose em países de baixa incidência, focando no rastreamento da TB ativa e latente nos contatos de TB, a partir de grupos de risco. Desse modo, o rastreamento e o tratamento da TB latente deve englobar: HIV soropositivos, adultos e crianças que sejam contatos de portadores ativos de tuberculose pulmonar, pessoas que iniciam tratamento anti-TNF-alfa e pessoas que necessitem de transplante de órgãos. O relatório de consulta global do Programa de Gerenciamento da TB latente, realizado pela WHO em Seul, apontou que o rastreamento de TB latente infantil foi insuficiente em muitos países participantes da reunião, principalmente pela escassez de recursos, falta de prioridades e programas pediátricos. Assim sendo, houve consenso sobre a necessidade de formular programas que proporcionem mais atenção ao público materno-infantil ao se planejar a prevenção de TB latente, na perspectiva de implementação de diretrizes em termos de diagnóstico, monitoramento, avaliação e tratamento propostas pela OMS.(16, 17)

---

Em relação a tuberculose na criança (menores de 10 anos), esta apresenta especificidades que devem ser consideradas, durante sua investigação diagnóstica, como:

- a forma pulmonar difere do adulto, pois costuma ser abacilifera, isto é, negativa ao exame bacteriológico, pelo reduzido número de bacilos nas lesões;
- crianças, em geral, não são capazes de expectorar;
- o teste tuberculínico (TT) atualmente é interpretado como sugestivo de infecção por *M. tuberculosis* quando: igual ou superior a 5 mm em crianças não vacinadas com BCG; crianças vacinadas há mais de dois anos, ou com qualquer condição imunodepressora; em crianças vacinadas há menos de dois anos, considera-se sugestivo de infecção TT igual ou superior a 10 mm.(7)

### 2.1.1 Epidemiologia da tuberculose

A vigilância dos casos de tuberculose é de extrema importância para a população, sendo que no Brasil o registro destes é realizado na Ficha de Notificação/Investigação de Tuberculose do SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) (Anexos 4 e 5) após confirmação diagnóstica.

Existem os fatores preditivos para suspeição de tuberculose, ou seja, na possibilidade de um indivíduo ser portador de tuberculose. O profissional da saúde deve considerar como fatores de risco: idade, estado imunológico e nutricional e comorbidade. Algumas circunstâncias devem ser consideradas, como: baixa renda familiar, educação precária; habitação ruim/inexistente; famílias numerosas; adensamentos comunitários; dificuldade de acesso aos serviços de saúde; alcoolismo, tabagismo e drogas; doenças infecciosas associadas; desnutrição e fragilidade da assistência social.(20, 21)

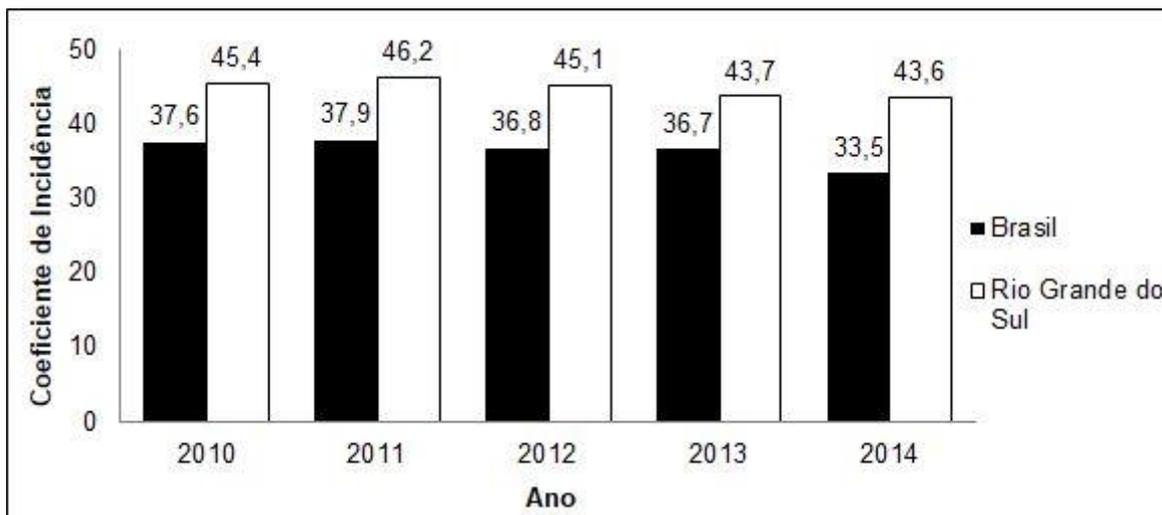
Sendo assim, a OMS constatou que os 22 países com maior carga de tuberculose representam mais de 80% do total de casos novos estimados. Os países com as maiores estimativas de incidência de casos de todas as formas da

doença, em número absoluto e ordem decrescente, são: Índia, China, África do Sul, Indonésia e Paquistão. O Brasil aparece no 18º lugar em carga de tuberculose mundial, responsável por 33% dos casos nas Américas, com um número esperado de 92 mil casos novos. Dos continentes, a Ásia responde por 58%, e a África, por 27% dos casos de todo o mundo. Entre os 22 países com as mais altas estimativas, nove estão na África, o que pode ser parcialmente explicado pelas altas taxas de coinfeção pelo HIV.(20, 22)

Em relação a situação da tuberculose no Rio Grande do Sul (RS), o coeficiente de incidência de todas as formas de tuberculose se mantém próximo a 45 casos por 100 mil habitantes, sendo considerado o sétimo estado brasileiro (dentre as 26 Unidades Federativas e Distrito Federal) em coeficiente de incidência.(22)

Em 2016, foram notificados um total de 21.955 casos confirmados de tuberculose no Brasil. Destes, 13% ocorreram na região Sul e dessa porcentagem o estado Rio Grande do Sul (RS) foi responsável por 54% dos casos. Do total de casos no país, 1.936 corresponderam a crianças e adolescentes, sendo que o RS foi responsável por 5,11% desta parcela.(23, 24) O RS apresenta ainda taxas de cura de tuberculose pulmonar bacilífera (aquela que é contagiosa, causando a disseminação da doença na população) entre as menores do Brasil (em 2014, a taxa foi de 63,7%). Além disso, o RS apresenta ainda uma das maiores taxas de abandono do tratamento (de pacientes com a forma pulmonar bacilífera) do Brasil (em 2014, 15,1% em todo o RS), inclusive em sua capital comparando-a com as demais brasileiras. Recomenda a OMS, que a taxa de cura para controle da doença deve se aproximar de 85% e a sua taxa de abandono não deve ser superior a 5%.(25)

---

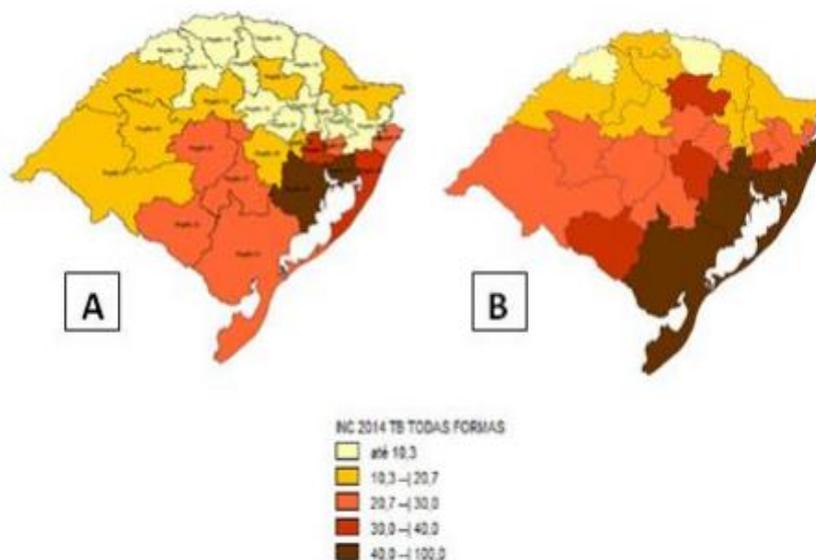


**Figura 1. Coeficiente de Incidência de Tuberculose no Rio Grande do Sul, de 2010 a 2014, comparando ao Coeficiente de Incidência nacional.**

Adaptado de: SINAN/CEVS/SES-RS. DATASUS/IBGE/Censo e Estimativas do TCU.

Acesso <http://www.saude.rs.gov.br/upload/arquivos/201703/03114034-relatorio-tecnico-da-tuberculose-no-rio-grande-do-sul-2016.pdf>

#### Tuberculose no Rio Grande do Sul: Relatório Técnico 2014 - 2015

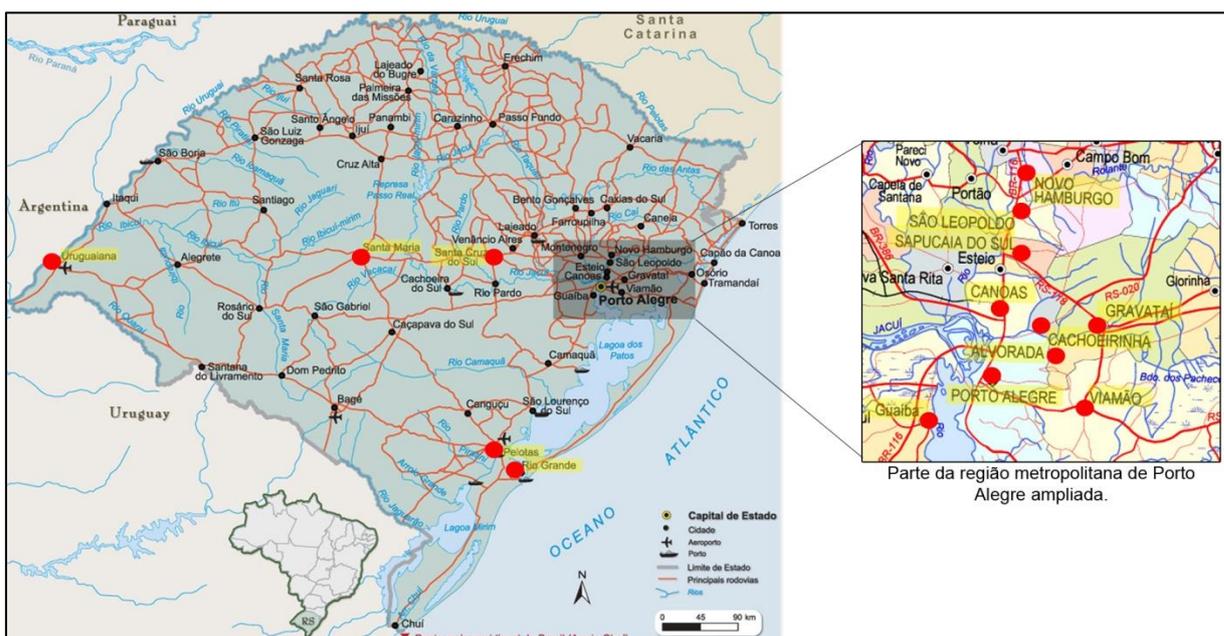


**Figura 2. Coeficiente de incidência a cada 100 mil habitantes, de Tuberculose no Rio Grande do Sul, por Regiões de Saúde, em 2011 (A) e em 2014 (B).**

Fonte: SINAN/CEVS/SES-RS. DATASUS/IBGE/ Censo e Estimativas do TCU.

O Ministério da Saúde considera, no estado do Rio Grande do Sul (RS), quinze municípios prioritários para o enfrentamento da tuberculose, nos quais a

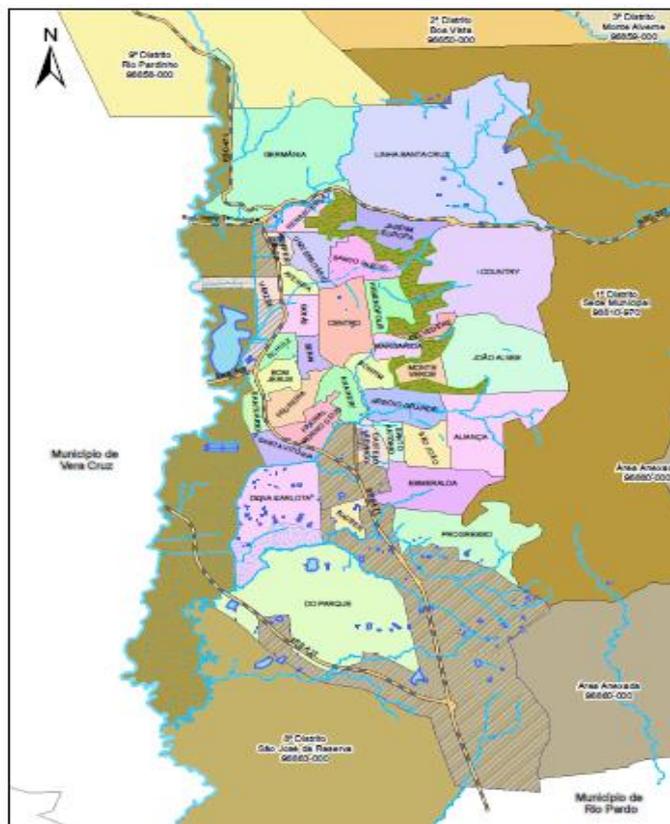
carga da doença em termos de taxa de incidência é maior. São eles: Alvorada, Cachoeirinha, Canoas, Gravataí, Guaíba, Novo Hamburgo, Pelotas, Porto Alegre, Rio Grande, Santa Cruz do Sul, Santa Maria, São Leopoldo, Sapucaia do Sul, Uruguiana e Viamão. Em 2014, esses municípios foram responsáveis por 64% dos casos novos de tuberculose do Rio Grande do Sul e por 80% dos abandonos de tratamento no Estado.(25)



**Figura 3. Mapa com a localização dos municípios prioritários do enfrentamento TB, estado do Rio Grande do Sul.**

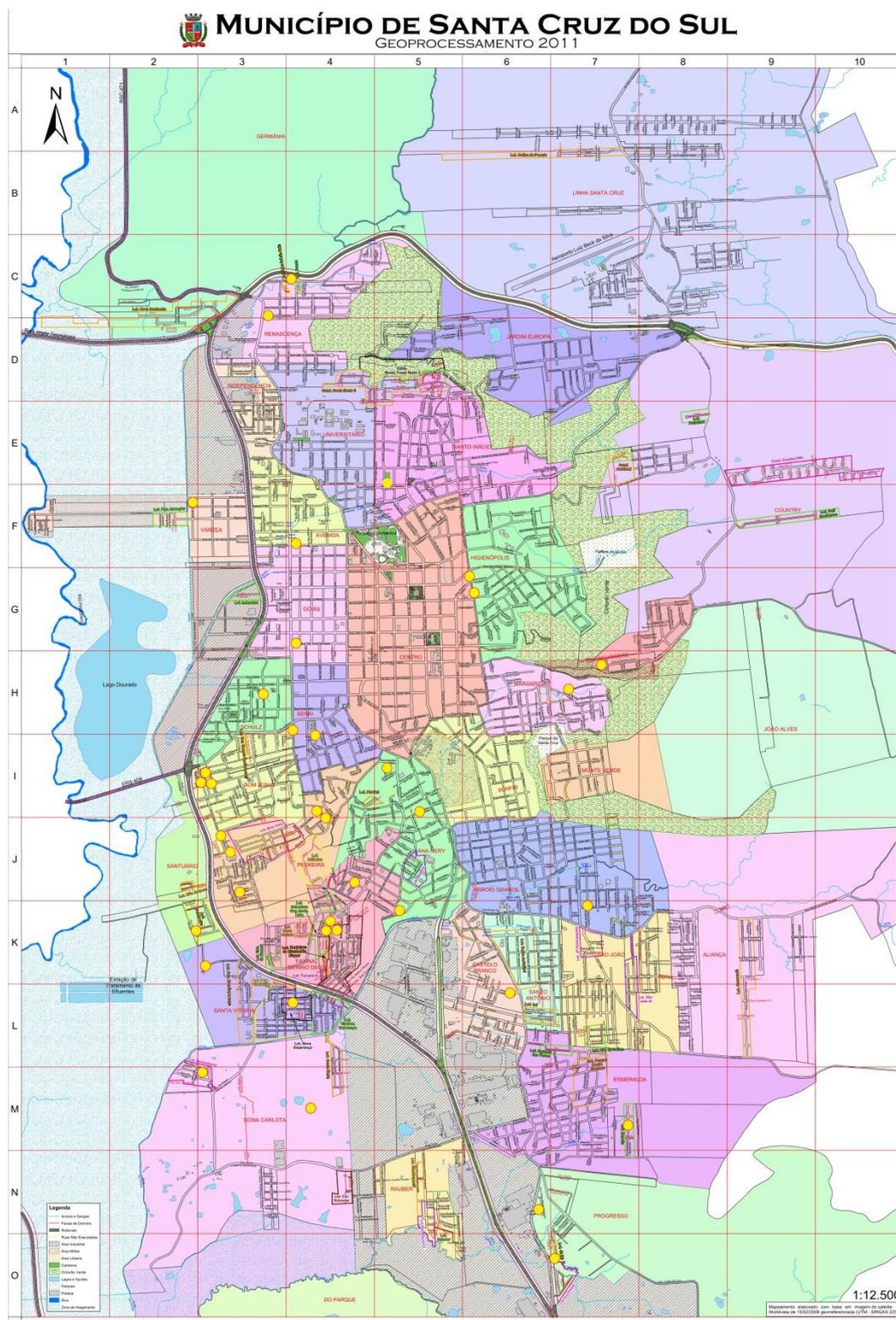
Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <<http://cod.ibge.gov.br/1VQTG->>. Acesso em 04 Jun. 2017.

O município de Santa Cruz do Sul possui, em sua localização geográfica, as seguintes coordenadas: 29°43'59" de latitude Sul e 52°24'52" de longitude Oeste. Os seus limites geográficos são os municípios de Vera Cruz (Leste), Rio Pardo (Sul), Sinimbu (Noroeste), Venâncio Aires (Nordeste) e Passo do Sobrado (Leste). Área da unidade territorial em 2016 (km<sup>2</sup>) de 733,409 km<sup>2</sup>, com 54 bairros, em sua maioria em área urbana, e densidade demográfica 161,40 (Hab/Km<sup>2</sup>). E a sua população estimada em 2016 de 126.775 habitantes. (26)



**Figura 4. Distribuição de bairros, município Santa Cruz do Sul, estado do Rio Grande do Sul, Brasil.**

No Relatório Técnico 2014 - 2015 (MS) que analisou a situação da Tuberculose no Rio Grande do Sul, a 13ª Coordenadoria Regional da Saúde (CRS) e tem como município de Referência Santa Cruz do Sul, dados apresentados demonstraram as seguintes situações: o percentual de cura da Tuberculose Pulmonar com confirmação laboratorial, em 2014, foi de 70,8% (Meta para este indicador: 75% (Ministério da Saúde); 85% (OMS)); o percentual de Testagem Anti-HIV em casos novos de Tuberculose nos últimos dados, de 2015, alcançou 71,3% (Meta para este indicador: 85%); o percentual de abandono de Tuberculose Pulmonar com confirmação laboratorial, últimos dados de 2014, foi de 6,9% (Meta para este indicador: 5%); a coinfeção HIV em casos novos de Tuberculose, em 2014, evidenciou 11,7 % TB/HIV e o percentual de culturas de escarro realizadas em casos de retratamento, em 2014, totalizaram 37,5% de culturas. (25)



**Figura 5. Distribuição dos casos de tuberculose na área urbana do município de Santa Cruz do Sul, estado do Rio Grande do Sul, período 2016-2017, mediante a técnica de representação por pontos de contagem.**

O mapa (Figura 5) mostra a distribuição espacial do local onde residem os casos diagnosticados de tuberculose no município de Santa Cruz do Sul - RS. O

município apresentou em 2015 a notificação de 56 casos novos de tuberculose, equivalente a um coeficiente de incidência de 44 casos/100.000 habitantes. No ano de 2016 a ocorrência de 60 casos de tuberculose evidenciou um aumento deste coeficiente para 47 casos/100.000 habitantes.

### 2.1.2 Contágio da tuberculose

A transmissão do *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) se faz por via aérea e de pessoa com tuberculose ativa (caso índice) para pessoa que tenha convívio próximo e frequente (contato).(27) A probabilidade de transmissão da TB depende de alguns fatores, como a contagiosidade do caso índice (doente bacilífero fonte da infecção), o tipo de ambiente em que a exposição ocorreu e a duração da exposição.

A infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), propagado através de aerossóis, é capaz de atingir múltiplos órgãos e sistemas, porém ocorre mais frequentemente nos pulmões, gânglios, pleura, rins, cérebro e ossos.(28) Porém, existem variáveis ambientais as quais reduzem as chances de partículas infectantes serem inaladas: as correntes de ar dispersam as partículas no ambiente, a luz ultravioleta (sol) e a radiação gama destroem os bacilos. Se a inalação ocorrer, esses indivíduos passam a ser denominados *infectados*. Tal condição pode ser comprovada pela realização do Teste Tuberculínico (TT), que se torna positivo entre duas e dez semanas após o contágio. De modo geral, estima-se que 10% dos infectados adoecerão, sendo que o risco de adoecimento é maior nos dois primeiros anos após a infecção.(20)

### 2.1.3 Complexo *mycobacterium tuberculosis*

Em 1882, Robert Koch descreveu as microbactérias pertencentes ao complexo *Mycobacterium tuberculosis* como sendo composto pelas seguintes espécies: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti* e *Mycobacterium canettii*. O principal agente etiológico em humanos é o *Mycobacterium tuberculosis*, também conhecido por bacilo de Koch (BK), com as seguintes características microbiológicas: bacilos retos

---

ou ligeiramente curvos, não esporulados, imóveis, medindo 1 a 10 µm de comprimento e 0,2 a 0,6 µm de espessura. Também denominados bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) devido ao fato de sua parede celular, além de ter papel importante na virulência por ser impermeável a alguns medicamentos, é composta por lipídios, formando uma barreira hidrofóbica resistente a descoloração por álcool-ácido. Possuem a capacidade de se multiplicarem no interior de fagócitos, necessitam de oxigênio e são sensíveis a agentes físicos como calor e radiação ultravioleta. (7, 29, 30)

#### 2.1.4 Diagnóstico

A tuberculose pode manifestar-se sob diferentes apresentações clínicas relacionadas com o órgão acometido. Desta forma, outros sinais e sintomas, além dos respiratórios, podem ocorrer e devem ser valorizados na investigação diagnóstica individualizada.(31)

Existe ainda a dificuldade em demonstrar o *Mycobacterium tuberculosis* em crianças, sendo o diagnóstico da TB doença fundamentado em bases clínicas, epidemiológicas e radiológicas associados à interpretação do Teste Tuberculínico (TT) cutâneo, embora a confirmação do agente infeccioso deva ser feita sempre que possível. (5, 32)

As manifestações clínicas mais frequentes são: febre  $\geq$  15 dias (moderada e vespertina) e/ou irritabilidade, tosse, perda de peso e sudorese noturna. Em relação as suas apresentações clínicas:

A. Tuberculose pulmonar: Pode se apresentar sob a forma primária, pós-primária (ou secundária) ou miliar.

- TB pulmonar primária: mais comum em crianças e clinicamente apresenta-se, na maior parte das vezes, de forma insidiosa. O paciente pode apresentar irritabilidade, febre baixa, sudorese noturna, inapetência e o exame físico pode ser inexpressivo.

- TB pulmonar pós-primária – ocorre em qualquer idade, sendo mais comum no adolescente e adulto jovem. Sua característica principal é a tosse (seca ou

---

produtiva), sendo que a expectoração pode ser purulenta ou mucóide, com ou sem sangue. A febre vespertina, sem calafrios, não costuma ultrapassar os 38,5° C. Sudorese noturna e anorexia são comuns.

- TB miliar – sua denominação é vinculada ao aspecto radiológico pulmonar. Considerada forma grave de doença, sendo que ocorre em 1% dos casos de TB em pacientes HIV soronegativos, e em até 10% dos casos em pacientes HIV soropositivos, em fase avançada de imunossupressão. A apresentação clínica clássica é a aguda, mais comum em crianças e adultos jovens. Os sintomas são febre, astenia e emagrecimento, que, em associação com tosse, ocorrem em 80% dos casos. Ao exame físico observa-se hepatomegalia (35% dos casos), alterações do sistema nervoso central (30% dos casos) e alterações cutâneas do tipo eritemato-máculo-papulo-vesiculosas.

B. Tuberculose extrapulmonar: As apresentações extrapulmonares da TB causam sinais e sintomas dependendo dos órgãos e/ou sistemas acometidos. Sua ocorrência aumenta entre pacientes com AIDS, especialmente entre aqueles com imunocomprometimento grave.(5) As principais formas são:

- Tuberculose pleural – ocorre mais em jovens, apresentando dor torácica do tipo pleurítica. A tríade astenia, emagrecimento e anorexia ocorre em 70% dos pacientes e febre com tosse seca, em 60%.

- Tuberculose ganglionar periférica – frequente em pacientes HIV soropositivos e crianças. Cursa com aumento subagudo, indolor e assimétrico das cadeias ganglionar cervical anterior e posterior, além da supraclavicular; o acometimento ganglionar tende a ser bilateral, associado com maior acometimento do estado geral.

- Tuberculose meningoencefálica - de evolução subaguda, mais lenta que a meningite bacteriana. O período prodrômico (dias a semanas) cursa com febre, queda do estado geral, anorexia, irritabilidade, podendo ou não haver tosse. Posteriormente surge a cefaléia holocraniana, vômitos, paralisia de pares cranianos (II, III, IV, VI e VII), sinais meníngeos, paresias, sonolência, fotofobia, síndromes isquêmicas locais ou até hipertensão intracraniana (tuberculoma).(33)

---

- Tuberculose pericárdica - apresentação clínica subaguda e geralmente não se associa à TB pulmonar, embora possa ocorrer simultaneamente à TB pleural. Os principais sintomas são: dor torácica, tosse seca, dispneia, febre, emagrecimento, astenia, dor no hipocôndrio direito (congestão hepática) e aumento do volume abdominal (ascite). (33)

- Tuberculose óssea- corresponde a 10% a 20% das lesões extrapulmonares na infância. A coluna vertebral e as articulações coxofemoral e do joelho (artrite, osteomielite, espondilite) são as regiões mais acometidas. A TB de coluna (Mal de Pott) é responsável por cerca de 1% de todos os casos de TB e por até 50% de todos os casos de TB óssea. O quadro clínico é a tríade composta por: dor lombar, dor à palpação e sudorese noturna.(31)

Em relação a microbiologia nos métodos diagnósticos disponíveis:

- Teste rápido molecular (TRM-TB) - A sensibilidade do TRM-TB é de cerca de 90% e a especificidade de 99%.(34, 35) O resultado é obtido em duas horas, favorecendo o início oportuno do tratamento convencional. Além disso, o TRM-TB também detecta a resistência à rifampicina, um dos principais fármacos usados no tratamento da tuberculose, o que possibilita identificar os casos de resistência ao esquema básico, diminuindo o tempo necessário para o início do tratamento com medicamentos de 2ª linha.(31)

- Cultura de escarro - considerado o método “padrão ouro” para o diagnóstico de tuberculose e permitindo um acréscimo de até 30% no número de casos diagnosticados, quando comparada à baciloscopia. Nos últimos anos, vem sendo ampliado o processo de descentralização da cultura em meio sólido (Ogawa-Kudoh) e ampliada a realização da cultura automatizada (em meio líquido).(31)

- Baciloscopia de escarro - A pesquisa do bacilo álcool-ácido-resistente (BAAR), pelo método de Ziehl-Nielsen (baciloscopia) é um método de baixo custo e muito utilizado no Brasil, não apenas para o diagnóstico, mas também para o controle do tratamento da tuberculose.

---

## 2.2 TESTE TUBERCULÍNICO (TT)

O teste tuberculínico é diagnóstico de LTB e baseia-se em uma reação de hipersensibilidade cutânea após a aplicação do PPD por via intradérmica, em que a leitura é realizada 48 a 72 horas após a aplicação, podendo ser estendido até 96 horas. O TT evidencia uma reação de hipersensibilidade do organismo diante das proteínas do bacilo da tuberculose, após contato com o *M. tuberculosis*.(36)

O teste é utilizado para investigar contato de indivíduos com TB ativa, especialmente crianças(10) e infecção latente pelo *M. tuberculosis*. Se reator, indica infecção por uma micobactéria.(20) A tuberculina é um produto obtido de um filtrado de cultivo de sete cepas selecionadas do *Mycobacterium tuberculosis* esterilizado e concentrado. Trata-se de um líquido injetável límpido, incolor ou levemente amarelado. No Brasil, a tuberculina usada é o PPD RT-23 (PPD – Purified Protein Derivatite, RT: Reset Tuberculin, 23: número da partida) de procedência dinamarquesa (Statens Serum institut de Copenhague/Dinamarca). O diluente contido no PPD RT 23 é chamado Tween 80 (polissorbato 80), que é detergente, não iônico e usado para impedir o fenômeno físico da adsorção das proteínas às paredes do frasco e do plástico da seringa a ser utilizada para sua aplicação. (36)

Para a aplicação do teste preconiza-se o seguinte material: tuberculina (PPD), seringa descartável de 1 ml com graduação com décimos de mililitros e agulha descartável com bisel curto acoplada à seringa para injeção intradérmica, régua milimetrada transparente de 10 cm, para leitura da prova.

O Ministério da Saúde (MS) do Brasil preconiza a realização do teste tuberculínico com 0,1 ml (2UT) do PPD RT23 por via intradérmica, no terço médio anterior do antebraço esquerdo, segundo a técnica de Mantoux e o resultado do TT é registrado em mm.(37)

---



**Figura 6.** Tuberculina PPD RT 23 SSI 2U. T / 0,1 ml; seringa descartável com agulha intradérmica; régua milimetrada transparente de 10 cm.

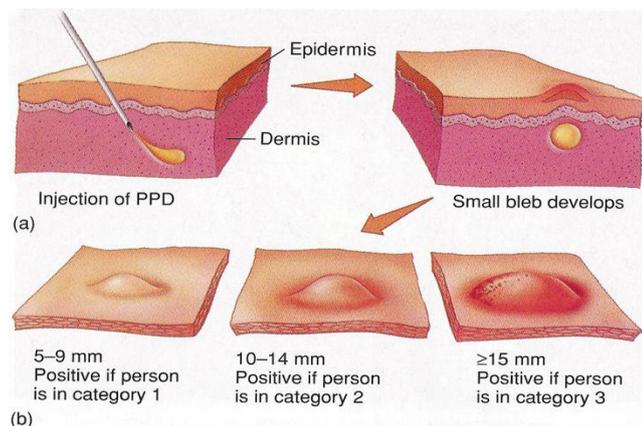
No processo de execução é importante orientar o paciente antes do início do procedimento, cuja técnica adequada é a seguinte: (20)

- Segurar o antebraço esquerdo do indivíduo com uma das mãos por baixo e distender a pele da região do antebraço com o polegar e o indicador. Introduzir a agulha com o bisel para cima, na camada superficial da pele, até o seu desaparecimento. Injetar 0,1 ml de tuberculina.
- A injeção do líquido faz surgir uma pequena área de limites precisos, pálida e de aspecto pontilhado, como casca de laranja.



**Figura 7.** Técnica de aplicação da Tuberculina em terço médio antebraço esquerdo, via intradérmica.

---

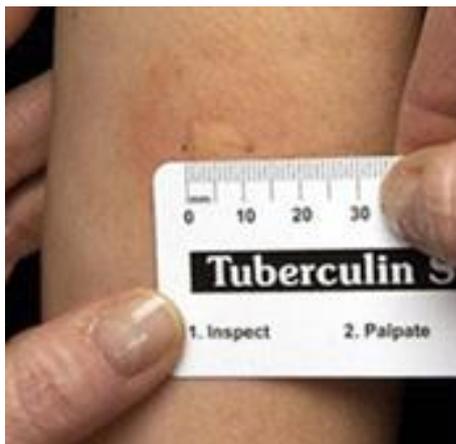


**Figura 8. Teste Tuberculínico**

Importante orientar as medidas de proteção para o profissional de saúde, como lavar as mãos com água e sabão, secá-las com papel toalha antes e após o atendimento de cada indivíduo, o descarte correto de agulhas com vistas à prevenção de acidente causado por perfurocortante, utilizar luvas e óculos, o gerenciamento adequado de resíduos e limpeza e desinfecção do ambiente de trabalho. O uso da luva de procedimento tem por objetivo a proteção do profissional de saúde e do paciente, e os óculos evitam de a tuberculina alcançar o olho do profissional de saúde, a partir de seu extravasamento na pele ou durante a aspiração, e/ou no procedimento de retirada do ar da seringa. (20, 36)

Para a leitura do Teste Tuberculínico seguir as orientações:

- Deverá ser realizada no período de 48 a 72 horas (que pode ser estendido para 96 horas, caso o paciente falte);
- Após a aplicação, palpar cuidadosamente o local da aplicação, buscando identificar a presença de endurecimento;
- Na constatação de endurecimento, identificar seus limites e fazer a medida do diâmetro transversal em milímetros. A área a ser medida é a do endurecimento, e não a do eritema circundante.(20)



**Figura 9. Leitura do Teste Tuberculínico**

A interpretação do TT requer o conhecimento sobre o antígeno utilizado, a imunologia da reação ao antígeno e técnicas de administração e de leitura, bem como sobre o resultado de experiências epidemiológicas e clínicas. A reação a tuberculina intradérmica é do tipo hipersensibilidade cutânea tardia, mediada por fator de migração de macrófagos e células T. (27, 38, 39)

Na avaliação qualitativa do TT podem ocorrer dois fenômenos: o tipo Koch está associado a uma menor proteção ou à seqüela da tuberculose e se caracteriza por contorno delimitado, consistência firme e sensibilidade dolorosa da endureção. Já o tipo Listeria está associado ao efeito protetor do BCG, com características de diâmetro menor, contorno impreciso, consistência macia e ausência de sensibilidade dolorosa na endureção.(36)

A inoculação do antígeno desencadeia uma reação do tipo antígeno-anticorpo, seguida de uma resposta dependente da reatividade celular de linfócitos T sensibilizados, que, após a reexposição às estruturas antigênicas do bacilo, tornam-se ativados e, conseqüentemente, expressam-se no local de aplicação da TT. Isso significa que, ao inocular as proteínas do *M. tuberculosis* na pele do infectado, observam-se no infiltrado algumas células-chaves tais como linfócitos e monócitos, e polimorfos nucleares e granulócitos com predomínio de células T CD4. Ocorre um aumento da permeabilidade vascular, com exsudação de fluídos, acarretando eritema e edema local na derme, com pico entre 48 a 72 horas após a administração do PPD. A reação evidenciada é chamada de hipersensibilidade tardia. Esse

---

acúmulo de células mononucleares representa o quadro histológico típico da reação tuberculínica manifestada macroscopicamente nessa reação.(36)

Importante salientar que o indivíduo previamente sensibilizado (por infecção ou vacina) é capaz de reagir com a formação de endureção no local de injeção intradérmica do antígeno da micobactéria, portanto, um teste tuberculínico positivo não representa imunidade induzida por vacina.(27, 38, 39) Sendo assim, a interpretação e a conduta diante do resultado do TT dependem da probabilidade de infecção latente pelo *M. tuberculosis* (LTB) - critério epidemiológico - risco de adoecimento por TB e idade. (20)

O Teste Tuberculínico, como qualquer teste auxiliar no diagnóstico da TB, tem sua sensibilidade e especificidade variáveis, segundo o ponto de corte. Quanto mais próximo de 5 mm se situar o ponto de corte, a sensibilidade será maior e diagnosticará mais infectados por *Mycobacterium tuberculosis*, o que pode elevar o número de falso-positivos, perdendo a especificidade. Ao contrário, ao se perder a sensibilidade, elevam-se os casos falsos-negativos e se ganha em especificidade, na medida em que o corte se situa com valores mais elevados.(36)

Fatores de risco para reações falso-positivas as podem ocorrer em indivíduos infectados por outras micobactérias ou vacinados pelo BCG. Quase todas as crianças que são submetidas ao Teste Tuberculínico dentro de 2 a 3 meses após a vacinação com BCG apresentarão uma endureção de 10 mm ou mais, mas essa reação diminui com o passar do tempo. Após a idade de 2 anos, praticamente todos os lactentes vacinados terão um resultado inferior a 10 mm. Entretanto, entre as crianças que foram vacinadas na idade escolar ou na adolescência, 15 a 25% poderão ser reatoras até 20 anos mais tarde, pois a reação desvanece mais lentamente.(20, 36, 40) Também, podem ser ocasionados por erro na aplicação e leitura do TT, por excesso de antígeno e quando houver reações cruzadas com micobactérias não tuberculosas (MNT), bem como por diminuição da drenagem linfática da derme por estase venosa ou diminuição local do fluxo arteriolar.(36)

Existe ainda a possibilidade de reações falso-negativas (indivíduo com LTB e TT negativo) que podem ocorrer nas seguintes circunstâncias:(20) tuberculina mal conservada ou exposta à luz, contaminação com fungos, diluição errada, manutenção em frascos inadequados, desnaturação, injeção profunda ou

---

quantidade insuficiente; uso de seringas e agulhas inadequadas, administração tardia em relação à aspiração na seringa e leitor inexperiente ou com vício de leitura.

Por isso, em crianças e adolescentes o resultado do TT deve ser analisado em conjunto com outras manifestações clínicas e epidemiológicas, através de escore clínico para afastar o diagnóstico da tuberculose pulmonar, particularmente, nos casos de baciloscopia negativa, com a finalidade de permitir o tratamento da LTB.(36) Sendo assim, o resultado positivo à prova tuberculínica não diagnostica a tuberculose ativa, mas indica que o indivíduo foi infectado pela micobactéria em algum momento de sua vida.

### **Quadro 1 - Condições associadas a resultados falso-negativos da prova tuberculínica.**

TÉCNICAS
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Tuberculina mal conservada por temperatura inadequada e ou exposta à luz solar.</li> <li>■ Contaminação da tuberculina com fungos, diluição errada, manutenção em frascos inadequados, desnaturação das proteínas.</li> <li>■ Injeção profunda ou quantidade insuficiente; uso de seringas e agulhas inadequadas.</li> <li>■ Administração tardia em relação à aspiração na seringa.</li> <li>■ Leitor inexperiente ou com vício de leitura.</li> </ul>
BIOLÓGICAS
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Tuberculose grave ou disseminada.</li> <li>■ Outras doenças infecciosas agudas virais, bacterianas ou fúngicas.</li> <li>■ Imunodepressão avançada (aids, uso de corticosteroides, outros imunossupressores e quimioterápicos).</li> <li>■ Vacinação com vírus vivos.</li> <li>■ Neoplasias, especialmente de cabeça e pescoço e as doenças linfoproliferativas.</li> <li>■ Desnutrição, diabetes mellitus, insuficiência renal e outras condições metabólicas.</li> <li>■ Gravidez.</li> <li>■ Crianças com menos de 3 meses de vida.</li> <li>■ Idosos (&gt; 60 anos).</li> <li>■ Luz ultravioleta.</li> <li>■ Febre durante o período de realização da PT e nas horas que o sucedem.</li> <li>■ Linfgranulomatose benigna ou maligna.</li> <li>■ Desidratação acentuada.</li> </ul>

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Técnicas de aplicação e leitura da prova tuberculínica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

Estudos têm comprovado ser possível interpretar resultados do TT em indivíduos previamente vacinados com BCG. Dois anos após a vacinação com BCG, é grande a porcentagem de não reatores ao TT entre os vacinados. A proposta internacionalmente aceita, que recomenda a prática de realizar o TT de maneira seriada para a detecção de tuberculose latente em populações de risco, não discrimina os indivíduos previamente vacinados com BCG.(27)

Na interpretação da resposta ao TT, deve ser considerada a prevalência de infecção tuberculosa, além do passado vacinal. Em países com baixa incidência de tuberculose, foi demonstrado que essa resposta está relacionada ao uso de BCG.(39) Em países de elevada cobertura vacinal, o teste tuberculínico é utilizado como método adjuvante na indicação de tratamento de tuberculose latente em comunicantes de paciente com TB ativa.(41)

No Brasil, crianças vacinadas no período neonatal apresentaram viragem tuberculínica acima de 80%.(13, 42) Há evidências na literatura de que a reatividade tuberculínica pós-vacinal declina ao longo dos anos. (43)

O TT portanto pode apresentar variações de acordo com: a idade da vacinação e o intervalo entre a vacinação e testes tuberculínico; conforme o tipo da vacina BCG utilizada; reagentes de teste cutâneo usados e localização geográfica da população que está sendo analisada. (12)

Eventos adversos ao teste tuberculínico podem ocorrer ocasionalmente, ou seja, nos sujeitos muito sensíveis podem aparecer lesões vesiculares ou necroses cutâneas, com ulcerações, linfangites e adenopatias regionais de evolução autolimitada. Raramente ocorre febre, adenopatias e manifestações focais a distância. Deve-se evitar a aplicação da tuberculina em indivíduos com lesões cutâneas no local da aplicação e próximo de vasos sanguíneos.(36)

---



**Figura 10. Lesão flictenular**

Fonte: F. Fiuzza.

O teste tuberculínico continua sendo uma ferramenta valiosa para a avaliação de contatos domésticos e casos suspeitos de tuberculose em crianças vacinadas com BCG.(12)

### 2.2.1 Diagnóstico através de imagens na radiologia

As características da radiologia de tórax em pacientes pediátricos acometidos pela tuberculose, podemos evidenciar:

#### A. TB PRIMÁRIA:

- Opacidades parenquimatosas: unifocais e predominam no pulmão direito, acometendo o lobo superior;
- Linfonomegalia: presente na maioria das crianças. Comum ser unilateral, podendo ser bilateral em até 30% dos casos. As regiões mais comprometidas são: hilar e paratraqueal direita;
- Atelectasia: em decorrência da compressão extrínseca das vias aéreas por linfonomegalias, sendo a principal manifestação em crianças abaixo de 2 anos. Os segmentos mais comprometidos são o anterior dos lobos superiores e o medial do lobo médio. (44)

- Padrão miliar: consistem em pequenas opacidades nodulares medindo 1-3 mm de diâmetro e distribuídas de forma simétrica. Pode haver associação com

---

opacidades parenquimatosas em 40% dos casos, e linfonodomegalias são observadas em 95% das crianças.(35, 44)

- Derrame pleural: manifestação tardia da TB primária, ocorre em 25% dos casos, porém considerado raro na infância.(44)

Considerando que a tuberculose na criança (menores de 10 anos) apresenta especificidades que devem ser consideradas durante sua investigação diagnóstica, sua forma pulmonar difere do adulto, pois costuma ser abacilifera, ou seja, é negativa ao exame bacteriológico, pelo reduzido número de bacilos nas lesões. O escarro em crianças, em geral, é escasso pois elas não são capazes de expectorar. Portanto, o diagnóstico é feito, na prática diária, através do sistema de pontuação (Quadro 2), que apresenta sensibilidade e especificidade elevadas (tanto em crianças HIV negativas, quanto em HIV positivas). (5, 7)

---

**Quadro 2 - Diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças e em adolescentes negativos à baciloscopia.**

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

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

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

Fonte: Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para Controle da Tuberculose no Brasil. 2010. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual\\_de\\_recomendacoes\\_controle\\_tb](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_de_recomendacoes_controle_tb)

O diagnóstico de tuberculose pulmonar, na prática, segundo o sistema de escore validado em nosso meio, está resumido no Quadro 2. Pelo sistema de pontuação:

- 40 pontos – permite iniciar o tratamento do paciente;
- 30 pontos – pode ser considerado como indicativo de tuberculose e orienta o início de tratamento da criança a critério clínico;

- < 30 pontos – a criança deverá continuar a ser investigada. Deverá ser feito diagnóstico diferencial com outras doenças pulmonares e podem ser empregados métodos complementares de diagnóstico nesse sentido como lavado gástrico, broncoscopia, escarro induzido, punções e métodos rápidos.

#### B. TBC PÓS- PRIMÁRIA:

- O padrão clássico da TB pós-primária é a cavidade, única ou múltipla, em média com cerca de 2 cm de diâmetro, localizada preferencialmente nos segmentos apicais e dorsais. Raramente tem nível líquido no seu interior.

### 2.3 TUBERCULOSE LATENTE (LTB)

A infecção latente por *M. tuberculosis* (tuberculose latente) é o período entre a penetração do bacilo no organismo e o aparecimento da TB doença, oferecendo a oportunidade para a adoção de medidas medicamentosas, que são denominadas atualmente de tratamento da tuberculose latente (LTB), em substituição ao termo anteriormente utilizado, quimioprofilaxia.(45)

De acordo com o World Health Organizations (WHO) é fundamental o correto diagnóstico e tratamento da tuberculose latente para o controle da doença, principalmente nos grupos de riscos, como crianças. (40, 46)

Os indivíduos com infecção latente pelo *M. tuberculosis* (tuberculose latente) possuem o risco de evoluir para a condição de doença ativa, sobretudo nos dois primeiros anos após a infecção ou na presença de situações em que o sistema imune possa estar comprometido.(27, 47)

No Brasil, o diagnóstico da tuberculose latente é feito pela interpretação do Teste Tuberculínico (TT) em função do cenário epidemiológico, em indivíduos sem evidências de tuberculose ativa.(27) Sendo assim, sua confirmação é realizada pela positividade do Teste Tuberculínico (TT) associado à exclusão de TB doença.(5, 41)

A interpretação do Teste Tuberculínico (TT) considera diversos aspectos, como a probabilidade de infecção latente, risco de adoecimento por TB, tamanho da enduração e a faixa etária. A correta interpretação do TT é muito importante para as

---

decisões sobre a necessidade de tratar LTB.(7) No caso de crianças menores de 5 anos que coabitam e/ou têm contato próximo com pessoas com tuberculose ativa devem ser investigados quanto a LTB e devem ser tratadas de acordo com o resultado do teste.(41)

Estudos demonstram perspectivas de métodos alternativos para o diagnóstico de LTB, como o IGRA (Interferon-Gamma Release Assay): teste *in vitro*, *demonstrado* pela técnica de ELISA, baseado na liberação de interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) após estimulação de células T específicas para TB por antígenos presentes apenas no *M. tuberculosis* (ex. ESAT-6 and CFP-10), mas não no bacilo vacinal ou em outras micobactérias.(10) Atualmente, existem dois desses testes disponíveis comercialmente: QuantiFERON®-TB Gold (Cellestis Inc., Valencia CA, EUA) e T-SPOT®. TB (Oxford Immunotec, Abdingdon, Reino Unido). (48-50)

Estudos evidenciam que a idade e o contato próximo com um caso índice com baciloscopia positiva estão associados a ocorrência de tuberculose latente.(51)

A importância em identificar e tratar a LTB se justifica pois reduz o risco de progressão para a doença ativa, principalmente em grupos de alto risco, como: crianças com idade abaixo de cinco anos, pacientes infectados pelo HIV ou em uso de terapia imunossupressora.(41, 52)

O tamanho da endureção cutânea do TT com o PPD orienta a necessidade de tratamento da LTB nos diferentes contextos epidemiológicos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que os programas de controle de tuberculose priorizem o tratamento para a tuberculose latente em indivíduos infectados pelo HIV com TT  $\geq 5$  mm (ou  $\geq 10$  mm em lactentes menores de 2 anos) e naqueles assintomáticos recentemente infectados (conversão tuberculínica). Em relação aos contatos, apenas lactentes e crianças teriam prioridade. (27)

A recomendação da OMS parece ter como principal alvo os países com elevada prevalência de tuberculose. No consenso redigido pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e pela *Infectious Disease Society of America*, consta a recomendação do tratamento para a tuberculose latente a todas as pessoas infectadas que sejam consideradas de alto risco para desenvolver a tuberculose, independentemente da idade e do status HIV. (27)

---

Nos últimos anos, no Brasil, a conduta para os casos de tuberculose latente vem sendo reavaliada. Embora ainda não seja considerada prioritária pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCTB), avanços tem ocorrido na abordagem dos casos de tuberculose latente, sobretudo dos contatos. (27)

Em recém-nascidos coabitantes de caso índice bacilífero recomenda-se a não realização de BCG ao nascimento. A isoniazida deverá ser administrada por três meses, realizando-se após esse período o TT. Se o resultado do TT for  $\geq 5\text{mm}$ , o tratamento para ILTB deve ser mantido por mais três a seis meses, em caso de TT negativo interrompe-se o tratamento, podendo-se realizar vacina BCG. (7)

## 2.4 PREVENÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda realização da vacina Bacilo Calmette-Guerin (BCG) em massa em países onde a incidência de TB é alta, (1, 2) sendo recomendável atingir pelo menos 90% da cobertura de vacinação em populações com alto risco de infecção por *M. tuberculosis*.(53)

No Brasil a vacina BCG liofilizada é indicada na profilaxia da tuberculose, vacina de vírus vivo atenuado na sua virulência em comparação com a *Mycobacterium bovis* original. Propiciando uma proliferação local, responsável pelo desenvolvimento de imunidade celular específica e não específica, isto significa que, no caso de infecção tuberculosa subsequente, a proliferação da bactéria é dificultada e o desenvolvimento da doença é evitado. A vacina BCG utilizada no Brasil contém bacilos Calmette Guérin vivos, atenuados e liofilizados da cepa Moureau-Rio de Janeiro, produzida pela Fundação Ataulpho de Paiva (RJ) para uso intradérmico (BCG-ID). A ação da vacina no organismo depende principalmente da interação entre a proliferação da bactéria após vacinação, e a resposta imunológica produzida no organismo contra a bactéria e os seus produtos metabólicos. A posologia de 0,1 ml de vacina, por via intradérmica, na altura da inserção inferior do deltóide do braço direito, é a recomendada em nosso meio.(54, 55)

O momento da realização da primovacinação, ao nascimento até uma idade mais avançada, evidenciou, através de estudos, a descoberta de que o BCG reduziu significativamente o risco de tuberculose, mas não houve provas suficientes se a

---

idade na vacinação modificou a eficácia da vacina. Parte da dificuldade surge porque estudos frequentemente incluem indivíduos vacinados em uma ampla gama de idades (por exemplo, todas as pessoas com mais de 5 anos de idade), e ainda, não sendo relatadas as informações sobre a duração de imunidade protetora.(56)

Nos últimos 45 anos, 4,5 bilhões de doses foram administradas e mais de 70% das crianças receberam a vacina BCG, a nível mundial. Sendo considerada a vacina com mais baixa incidência de efeitos adversos graves (0,004%).(20) Ela protege contra manifestações graves da primoinfecção por *Mycobacterium tuberculosis*, como as disseminações hematogênicas e a meningoencefalite, mas não evita a infecção por esse germe.

A vacina é indicada prioritariamente em crianças até 4 anos de idade, sendo obrigatória para menores de 1 ano. (5, 57)

As indicações para a vacinação orientam:

- ao nascer, ainda na maternidade, recém-nascidos com peso maior ou igual a 2kg.
- ou na primeira visita a unidade de saúde.
- lactentes que foram vacinados e não apresentem cicatriz vacinal após seis meses devem ser revacinados apenas mais uma vez.
- crianças, incluindo as indígenas, de 0 a 4 anos de idade, preferencialmente em menores de um ano de idade.

Para as crianças que chegam aos serviços ainda não vacinadas, a vacina está contraindicada se existirem sintomas ou sinais de imunodeficiência.(37)

Recomenda-se revacinar lactentes que foram vacinados com BCG ao nascer e não apresentem cicatriz após seis meses. Revacinar apenas uma vez, mesmo que não apresente cicatriz novamente. (37)

As contraindicações de realização da vacina BCG são:

1. Relativas (nesses casos, a vacinação será adiada até a resolução das situações apontadas):

- Recém-nascidos com peso inferior a 2 kg.
  - Afecções dermatológicas no local da vacinação ou generalizadas.
-

- Uso de imunodepressores (prednisona na dose de 2mg/kg/dia ou mais para crianças; 20mg/dia ou mais para adulto, por mais de duas semanas) ou outras terapêuticas imunodepressoras (quimioterapia antineoplásica, radioterapia etc.). A vacina BCG deverá ser adiada até três meses após o tratamento com imunodepressores ou corticosteroides em doses elevadas.

## 2. Absolutas:

- HIV positivos: adultos (independentemente dos sintomas) e crianças sintomáticas.
- Imunodeficiência congênita. (37)

Em relação a revacinação, cabe salientar que em decorrência da perda do efeito protetor da vacinação com BCG ao longo do tempo, alguns países adotaram a revacinação. No Brasil, o MS recomendou a revacinação BCG na população de 6 a 14 anos em 1994. No entanto, estudos sobre revacinação BCG (inclusive no Brasil) não mostraram proteção conferida pela segunda dose de BCG contra a TB nos adolescentes revacinados, sendo assim, em 2006, o MS recomendou a suspensão da revacinação BCG. Também não é recomendado revacinar a população indígena. Dessa forma, somente deverão ser revacinadas (apenas uma única vez) crianças que não apresentarem cicatriz vacinal 6 meses após a primovacinação, sendo prioritária em < 5 anos.(5, 58-60)

As reações adversas da vacina BCG descritas são raras e podem ser decorrentes de técnica imperfeita, como aplicação profunda (subcutânea), inoculação de dose excessiva ou contaminação (rever o treinamento dos vacinadores). As complicações mais comuns são: abscesso no local de aplicação, úlceras de tamanho exagerado e gânglios flutuantes e fistulizados. O tratamento deve ser feito com isoniazida (H) (10 mg/kg de peso, até o máximo de 300 mg/dia) até a regressão da lesão, em torno de 45 dias ou mais, se necessário. Abscessos frios e gânglios flutuantes podem ser puncionados, mas não devem ser incisados. Cicatrizes quelóides podem ocorrer em pessoas com propensão genética e seriam mais comuns em infectados ou em revacinados. Lesões generalizadas e doença disseminada por BCG, também raras, estão associadas à deficiência imunológica primária combinada ou à doença pelo HIV.(5)

---

Em andamento existem estudos sobre o futuro da vacina BCG, com a possibilidade de, através de manipulações genéticas, tornar o BCG mais potente, aumentando seu poder de proteção contra as reativações endógenas e contra as reinfecções exógenas, além de conferir-lhe qualidade polivalente.

Há evidências de que o BCG necessita de um adjuvante, que é elaborado pela célula bacteriana viva, para promover a imunização contra a tuberculose. Um princípio nestes estudos é que não deve haver uma alternativa pela via de células de BCG morto ou de frações destas, pois têm fraco poder imunitário. Sendo assim, esse adjuvante poderia ser uma proteína dimérica de 46KDA (kilodáltons), elaborada em quantidade maior ou menor conforme o caso, variando assim a potência protetora. Deste modo, é imprescindível usar o BCG vivo; e, para aumentar sua atividade imunitária, deve-se inserir em seu DNA epítomos do *Mycobacterium tuberculosis* com alto poder imunizante. Um desses epítomos é a proteína de baixo peso molecular ESAT-6, havendo outros elementos desencadeadores de respostas celulares pelos linfócitos e pelos macrófagos. (20)

O genoma do *Mycobacterium tuberculosis* é inteiramente conhecido. Continuamente são descobertos elementos do genoma com alto poder imunitário contra a tuberculose. Isso abre perspectiva para a criação de uma vacina DNA. A ESAT-6, não existente no BCG, é uma proteína isolada do genoma do *M. tuberculosis*, que tem o maior poder conhecido de mobilizar a resposta celular para destruição do bacilo da tuberculose, além de diagnóstico específico evitando reações cruzadas. Algumas das proteínas isoladas do DNA do germe, como a ESAT-6 e a Ag 85 (ABC), são potentes ativadoras de macrófagos, de linfócitos T CD4 E CD8, de subtipos Th1 e Th2, linfocinas, células citotóxicas e citolíticas (killer cells), interferon beta e gama, além de anticorpos em geral.(20)

Até o momento, as vacinas DNA antituberculosas desenvolvidas pelas técnicas existentes promovem uma imunidade que dura pouco tempo. A não ser que fatos novos surjam nos próximos anos, com os elementos de hoje, estima-se que, pelo menos, 10 anos se passarão antes que essas vacinas possam ser efetivas na profilaxia da tuberculose.(20) Entretanto, além da vacina BCG já existente, estudos avançados já consideram a construção de um BCG recombinante.(20, 60)

---

Interessante ser abordada é a medida do *risco de infecção*, que baseia-se na aplicação e na leitura do Teste Tuberculínico em um número grande de crianças e na repetição destes alguns anos depois, o que, operacionalmente, pode trazer alguma dificuldade.(20) O *risco de infecção* está associado a intimidade do contato e ao número de bacilos expectorados.(53)

Uma situação constatada seria nos países em que a vacina BCG atinge alta cobertura, nos quais a distinção entre os reatores naturais e os vacinados é complexa. Outro fator complicador seria a presença, em países tropicais, das micobactérias não tuberculosas, dificultando a separação das reações devidas ao bacilo da tuberculose daquelas que ocorrem pela exposição ambiental às micobactérias não tuberculosas.(20)

## 2.5 TRATAMENTO

O tratamento da tuberculose latente e seu impacto foi estudado, inicialmente, nas décadas de 1950 e 1960, se estendendo até 1980. Sendo constatada redução significativa (de 54% a 88%) na incidência de adoecimento durante o primeiro ano e, também, em anos subsequentes. O tratamento da tuberculose latente objetiva a redução a população bacteriana em estado de latência ou em lesões radiograficamente “invisíveis” e baseado nos seguintes fatores: probabilidade de infecção, probabilidade de adoecimento e risco de hepatotoxicidade. (27)

---

### Quadro 3 - Indicações para tratamento da LTBL de acordo com a enduração do TT e com o grupo de risco.

<p>TT ≥ 5 mm</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Infetados com HIV</li> <li>Contatos recentes (&lt; 2 anos) de TB pulmonar vacinados com a BCG há mais de 2 anos</li> <li>Indivíduos não tratados para TB e portadores de lesões sequelares na radiografia de tórax</li> <li>Pacientes candidatos a transplantes ou transplantados</li> <li>Imunossuprimidos por outras razões (uso de prednisona ≥ 15 mg/dia ou equivalente por tempo superior a 1 mês ou candidatos ao uso de bloqueadores de TNF-<math>\alpha</math>)</li> </ul> <p>Viragem tuberculínica</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Trabalhadores do sistema prisional, cuidadores de idosos</li> <li>Pessoal de laboratórios de micobactérias</li> <li>Profissionais da área da saúde</li> <li>Contatos recentes de TB pulmonar de qualquer idade</li> </ul> <p>TT ≥ 10 mm</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Contatos recentes (&lt; 2 anos) de TB pulmonar vacinados com a BCG há 2 anos ou menos</li> <li>Usuários de drogas injetáveis</li> <li>Pacientes com depressão da imunidade por diabetes mellitus insulino-dependente, silicose, linfomas, neoplasias de cabeça, pescoço e pulmão ou procedimentos como gastrectomia, hemodiálise, <i>by-pass</i> gastrointestinal</li> <li>Populações indígenas</li> </ul> <p>Independente do TT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Indivíduos HIV positivos com história de contato recente (&lt; 2 anos) com TB pulmonar bacilífera ou apresentando imagem radiográfica de seqüela de TB pulmonar sem história prévia de tratamento para TB, independente do valor do TT (mesmo com TT &lt; 5 mm)</li> </ul>
--

Fonte: III Diretrizes para tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J. bras pneumol*, 2009; 35(10): 1018-1048.

O regime a ser escolhido deve ser avaliado com o paciente, considerando-se os possíveis efeitos adversos, o tempo de uso e as interações medicamentosas.(30)

No Brasil, a isoniazida oral é a droga de escolha para o tratamento para a tuberculose latente, na dose de 5-10 mg/kg (até a dose máxima de 300 mg/dia), diariamente, durante 6 meses.(27) Segundo o Ministério da Saúde, o tratamento da TBL com isoniazida reduz em 60% a 90% o risco de adoecimento, dependendo da adesão e tempo de tratamento. Devemos atentar para os pacientes contaminados pelo vírus HIV, onde as evidências apontam para superioridade do tratamento se realizado por 9 meses.(7) O tratamento da LTB com H reduz em 60% a 90% o risco de adoecimento, sendo que esta variação pode ser decorrente da duração e a adesão ao tratamento.(27, 61)

A quantidade de doses ingeridas é mais relevante que a duração do tratamento. Por isso, recomenda-se que o paciente complete o número total de doses programadas, ainda que em uso irregular, visto que o tempo de tratamento

pode ser prorrogado, nesses casos, em até 3 meses adicionais ao inicialmente proposto.(7)

Em pacientes com tuberculose latente que tiveram contato com pacientes portadores de bacilos resistentes, estes deveriam ser tratados com medicamentos que demonstrem poder bactericida e bacteriostático aos bacilos conforme sua sensibilidade. (62)

O tratamento da LTB é de notificação compulsória em ficha específica. O paciente deve receber seguimento em intervalos regulares de 30 dias, para o estímulo de adesão e monitoramento de efeitos adversos. Após a conclusão do tratamento os pacientes deverão procurar atendimento em caso de sintomas sugestivos de TB ativa. (7)

O diagnóstico de tuberculose ativa e latente é a chave para o controle da TB pediátrica e, por isso, necessita maiores estudos para esse fim.(40)

## 2.6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A tuberculose continua sendo um desafio a ser superado pelo Brasil. Apesar das reduções nos coeficientes de incidência e de mortalidade, a doença ainda é endêmica no país, se concentrando em grandes centros urbanos e nos aglomerados populacionais.(8)

Sugere-se atenção especial para pacientes com quadro de pneumonia com evolução lenta ( $\geq 2$  semanas), sem resposta a antimicrobianos como sendo suspeitos de TB pulmonar. (5)

O Teste Tuberculínico e a radiografia de tórax estão indicados em toda criança com suspeita de TB.(5)

Pacientes pediátricos são considerados grupo de alto risco na tuberculose e o principal alvo para o tratamento preventivo da LTB, sendo que métodos de diagnóstico preciso e rápido proporcionam um impacto sobre as estratégias que visam o controle da TB.(3, 41)

---

Foi relatado que a vacinação BCG juntamente com a exposição para micobactérias não tuberculosas produz uma resposta imune semelhante a induzida pela infecção por *Mycobacterium tuberculosis*, o que sugere que características epidemiológicas das áreas em estudo devam ser levadas em consideração. Os autores referem que o risco de infecção está associado a intimidade do contato e o número de bacilos expectorados. Estudos assinalam que a resposta do TT deve considerar cada comunidade em particular, mas o teste de tuberculínico é uma prova útil para identificar crianças infectadas com tuberculose independentemente das quais receberam BCG ou não.(53)

Na busca por testes com maior especificidade e sensibilidade em crianças que receberam a vacina BCG, a orientação de realização de ambos os testes TT e IGRA, principalmente em imunossuprimidas, incluindo as infectadas pelo vírus HIV, deve ser avaliada.

Salientamos que, apesar de testes diagnósticos tornarem-se importantes instrumentos para diagnosticar a infecção tuberculosa em nosso meio, a distinção entre tuberculose infecção e doença ainda requer critérios clínicos e radiológicos para sua definição.

---

### **3 JUSTIFICATIVA**

A tuberculose é um sério problema de saúde com alta incidência no Rio Grande do Sul. Baseado em estudo com adolescentes e adultos no Brasil, o Ministério da Saúde (MS), desde 2009, modificou os pontos de corte do TT, preconizando o uso de isoniazida, para tratamento de tuberculose latente, em crianças contatos de TB pulmonar, sem sintomas e com radiografia de tórax normal, que apresentam TT com endureção cutânea  $\geq 5$  mm (crianças não vacinadas com BCG ou vacinadas  $> 2$  anos) ou  $\geq 10$  mm (crianças vacinadas com BCG  $\leq 2$  anos) e nos imunodeprimidos com TT  $\geq 5$  mm independentemente da faixa etária e do status vacinal por BCG.(5)

Ainda faltam estudos que demonstrem qual o melhor ponto de corte do TT determinados pelo MS, principalmente nos dois primeiros anos após vacinação com BCG neonatal em populações pediátricas com alta cobertura vacinal com BCG e alta incidência de tuberculose.(34, 63)

---

#### **4 HIPÓTESE**

A endureção cutânea do teste tuberculínico de  $\geq 5\text{mm}$  em crianças imunocompetentes e eutróficas com  $\leq 2$  anos de idade, vacinadas com BCG no período neonatal, pode refletir infecção pelo *M. tuberculosis* em área de alta incidência de tuberculose. A determinação do melhor ponto de corte levaria a uma melhora no diagnóstico de tuberculose nos dois primeiros anos de vida, e através do aumento de sua sensibilidade poderia evitar a ocorrência das formas graves da doença

---

## **5 OBJETIVOS**

### **5.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar os pontos de corte do teste tuberculínico em crianças sem contato com TB  $\leq$  2 anos de idade, vacinadas com BCG no período neonatal.

### **5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- A. Avaliar presença de cicatriz vacinal após BCG neonatal até os 6 meses de idade
  - B. Avaliar tamanho da endureção cutânea ao teste tuberculínico
  - C. Definir pontos de corte do teste tuberculínico para o diagnóstico de tuberculose nos primeiros 2 anos em crianças sem TB ou considerando ausência de TB
- 
-

## **6 METODOLOGIA**

### **6.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO**

Estudo transversal.

#### **6.1.1 POPULAÇÃO E AMOSTRA**

No Serviço Materno-Infantil do Hospital Santa Cruz ocorrem os nascimentos do município de Santa Cruz do Sul, sendo que, na admissão das gestantes, é realizada a coleta dos seguintes dados: procedência, história médica pregressa e familiar, dados do pré-natal, comorbidades e, na sequência, os dados do parto e do recém-nascido, e sua evolução clínica. Através destas informações foram analisados e selecionados os pacientes da amostra que preenchiam os critérios de inclusão.

Realizado contato telefônico com os responsáveis para verificar interesse em participar da pesquisa e, posteriormente, agendada a data de consulta pediátrica de rotina em ambulatório da Unidade Acadêmica. Marcados em dias de semana específicos (segunda-feira, terça-feira ou sexta-feira) para possibilidade de realizar a posterior leitura, em 72 hs, do Teste Tuberculínico, conforme normas estabelecidas pelo Ministério da Saúde. Solicitados aos responsáveis a escolha da data na ausência de qualquer patologia pediátrica aguda neste momento. As crianças foram identificadas e incluídas através de autorização do responsável, mediante explicação do projeto e aceitação do termo de consentimento. A assinatura do termo de consentimento foi obtida do responsável legal da criança, sujeito da pesquisa. O responsável autorizou a participação antes de qualquer procedimento. Nenhuma negativa de participação após este processo realizado.

Foram selecionadas crianças vacinadas com BCG no período neonatal na rede pública, no município de Santa Cruz do Sul, que se adequaram aos critérios de inclusão do estudo. As crianças foram identificadas e incluídas através de autorização do responsável, mediante explicação do projeto e aceitação do termo de consentimento.

---

## 6.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- A. Lactentes até 2 anos de vida;
- B. Receberam vacina BCG até 28 dias de vida;
- C. Consentimento dos responsáveis legais autorizando cada sujeito a participar da pesquisa.

## 6.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- A. Peso de nascimento < 2.000g
- B. Filhos de mãe HIV+
- C. Filhos de mãe com tuberculose bacilífera perinatal
- D. Evidência de imunodeficiência primária
- E. Não apresentar cicatriz vacinal da BCG até 6 meses de vida
- F. Investigação para doença por tuberculose
- G. Contato com tuberculose doença (bacilífero)
- H. Procedência de bairro com caso notificado de TB ativa em adulto

## 6.4 TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

A assinatura do termo de consentimento foi obtida do responsável legal da criança, sujeito da pesquisa. O responsável autorizou a participação antes de qualquer procedimento (Anexo 1).

---

## 6.5 VARIÁVEL EM ESTUDO

### 6.5.1 Reação de endureção cutânea do teste tuberculínico

Foi aplicado questionário (Anexo 2) com o responsável na consulta de rotina ou por convocação até os 24 meses de vida, sendo encaminhado ao ambulatório da Unidade Acadêmica do Curso de Medicina, anexo ao Hospital Santa Cruz, para aplicar o Teste Tuberculínico e mensurar em 72h a reação de endureção cutânea em milímetros.

A coleta de dados foi realizada por equipe previamente treinada composta por: médica pesquisadora, enfermeira capacitada pela Secretaria Municipal de Saúde de Santa Cruz do Sul (responsável pela unidade ambulatorial de Tuberculose e pela realização de todos os Teste Tuberculínicos da 13 CRS) e duas bolsistas de iniciação científica do Curso de Medicina-UNISC.

Os participantes da pesquisa foram representados pelos seus responsáveis legais, sendo que receberam esclarecimentos a respeito da pesquisa e leitura prévia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o qual foi assinado antes da realização do Teste Tuberculínico. Realizado o preenchimento de questionário protocolado contendo as seguintes variáveis: sexo, idade, dados antropométricos, tipo de parentesco com o caso índice, presença de cicatriz de BCG, natureza do contato com o caso índice, resultado em milímetros da TT.

Sendo avaliado o efeito da vacina BCG neonatal na reação TT nos dois primeiros anos pós-vacinação utilizando diferentes pontos de corte de endureção cutânea. Para descrição dos dados, foram utilizados médias e desvio padrão, ou mediana e intervalo interquartil para as variáveis quantitativas; porcentagem para as variáveis qualitativas. Para análise do Teste Tuberculínico a amostra foi submetida ao teste de análise de variância (ANOVA). O nível de significância foi de  $p \leq 0,05$ .

Os dados foram inseridos e analisados no Programa SPSS 17.0. Primeiramente, foi realizada uma análise descritiva de todas as variáveis estudadas. As variáveis numéricas foram representadas por meio de média e desvio padrão e as categóricas por meio de número absoluto e porcentagem.

---

## 6.6 AMOSTRA

A amostra do estudo constituiu-se de pacientes que receberam a aplicação do Teste Tuberculínico. Apenas foram incluídas na amostra as crianças classificadas como eutróficas pelos critérios de Gomez, com idade igual ou menor a 24 meses, que receberam a vacina BCG até o 28º dia de vida e que não tiveram história de contato com adulto bacilífero. Foram excluídos os lactentes que não preencheram os critérios de inclusão ou que apresentaram uma ou mais das seguintes condições: peso ao nascimento inferior a 2.000 gramas, evidência de imunodeficiência primária e/ou secundária, ausência da cicatriz vacinal da BCG, sintomatologia indicativa de tuberculose-doença, em investigação para doença por tuberculose, filhos de mães soropositivas para HIV ou filhos de mães com tuberculose bacilífera perinatal.



**Figura 11. Teste Tuberculínico realizado em membro superior esquerdo.**

O TT realizado conforme as normas de segurança, assim como o descarte de objetos perfurocortantes: seringas e agulhas foram descartadas em recipientes rígidos, sem desconectá-las ou reencapá-las e o destino dos resíduos provenientes dos materiais e produtos utilizados no TT seguiram as recomendações para a categoria A4, conforme Resolução RDC da ANVISA nº 306, de 7 de dezembro de 2004(Brasil-MS).

Cuidados foram tomados quanto a conservação, armazenamento e validade da tuberculina, conforme recomendação do fabricante (Statens Serum Institut Dinamarca/Copenhague/07 de março de 2012), conservada em temperatura entre 2 °C e 8 °C na geladeira. Após a abertura do lacre do frasco da tuberculina, não

---

havendo contaminação, durante a retirada do produto para a injeção, este pode ficar estável por no máximo duas a três semanas. Os pacientes da amostra recebiam a aplicação da tuberculina imediatamente após a sua aspiração do frasco.



**Figura 12. Leitura do Teste Tuberculínico**

Através do mapeamento dos casos de tuberculose no município, a amostra do estudo foi selecionada, desde que não fosse procedente dos bairros com casos de TB ativa.

## 6.7 ASPECTOS ÉTICOS

O presente projeto foi aprovado através da Plataforma Brasil pela Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Santa Cruz, onde foi realizada a coleta de dados dos pacientes e Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC), comitê vinculado a instituição de origem da pesquisadora. O parecer emitido pelo CEP-UNISC consta como Anexo 3.

Os responsáveis pelos pacientes selecionados foram devidamente esclarecidos sobre o estudo e aos mesmos foi solicitado a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido em duas vias: uma permaneceu com a pesquisadora e outra com o sujeito da pesquisa.

---

## 7 RESULTADOS

Após seleção da amostra conforme descrição no Fluxograma abaixo, a amostra do estudo incluiu um total de 90 crianças, de ambos os sexos, com idade variando entre 3 e 24 meses, onde a mediana das idades foi de 9,5 meses, entre os meninos, e de 11 meses entre as meninas (Tabela 1).

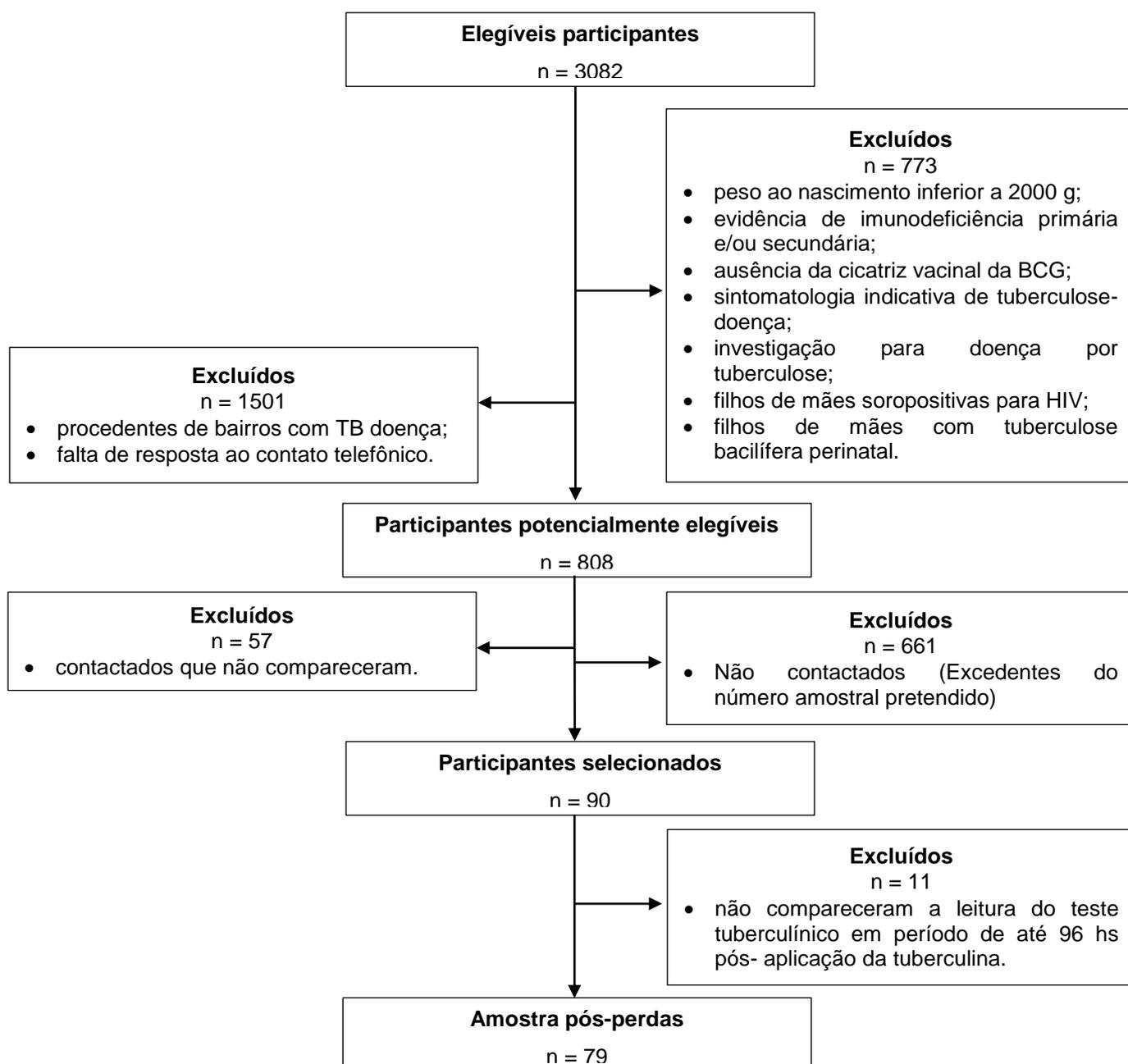


Figura 13. Fluxograma

## Resultados

---

Da amostra, onze pacientes foram excluídos, pois não compareceram a leitura do teste tuberculínico em período de até 96 hs pós- aplicação da tuberculina, tempo limite preconizado para a leitura. Realizado contato telefônico pela pesquisadora e enfermeira, sendo que os responsáveis referiram alguma dificuldade em comparecer a Unidade de Saúde para a realização da leitura no prazo estabelecido.

A Tabela 1 mostra a distribuição dos pacientes quanto ao sexo, idade, raça e renda familiar da amostra analisada.

**Tabela 1 - Características dos pacientes analisados.**

	n	%
<b>Sexo</b>		
Masculino	42	53,16
Feminino	37	46,84
<b>Idade</b>		
3 a 9 meses	37	46,83
10 a 18 meses	22	27,85
19 a 24 meses	20	25,32
<b>Raça/cor</b>		
Branca	72	91,14
Negra	3	3,80
Parda	4	5,06
Amarela	0	0,00
Indígena	0	0,00
<b>Renda familiar</b>		
Menos de 1 salário mínimo	3	3,80
De 1 a 2 salários mínimos	30	37,97
De 3 a 4 salários mínimos	30	37,97
5 ou mais salários mínimos	16	20,25
<b>Total</b>	<b>79</b>	<b>100,00</b>

Quanto à resposta ao teste tuberculínico nos lactentes analisados, a Figura 14 demonstra que 74,68% da amostra de pacientes, com vacina BCG, apresentaram-se não reatoras ao teste tuberculínico. E o restante, reator fraco (25,32%) com teste tuberculínico entre 5-9 mm.

---

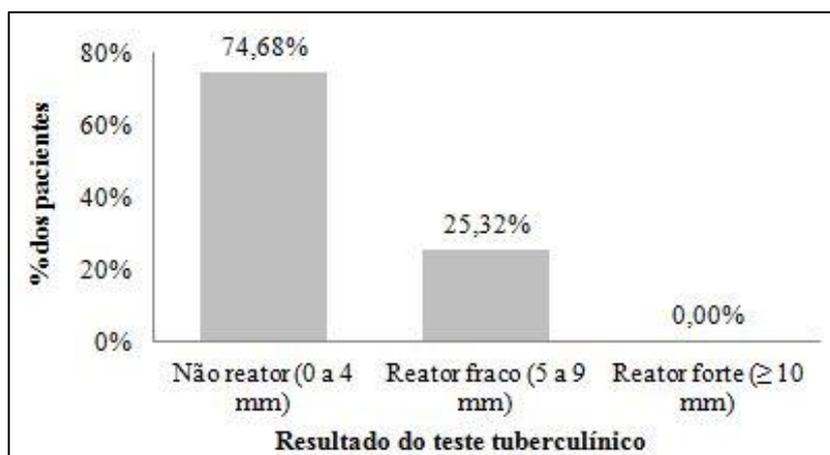


Figura 14. Distribuição dos pacientes quanto à reatividade ao Teste Tuberculínico.

Ao analisar a presença de sintomas respiratórios no domicílio da criança e o tamanho da endureção cutânea no Teste Tuberculínico, verificou-se que a presença de coabitantes com secreção (escarro) ou febre, se associou significativamente com o resultado observado no Teste Tuberculínico, conforme descrito na Tabela 2.

**Tabela 2 - Relação entre a presença de sintomas respiratórios no domicílio da criança e a reatividade ao TT.**

Sintomas	Grupo não reator	Grupo reator fraco	$p$ (Teste Exato de Fischer)
	(entre 0 e 4 mm)	(entre 5 e 9 mm)	
	n (%)	n (%)	
<b>Tosse</b>	10 (16,95)	6 (30,00)	0,216
<b>Secreção</b>	4 (6,78)	5 (25,00)	0,041
<b>Perda de peso</b>	0 (0,00)	1 (5,00)	0,253
<b>Febre</b>	1 (1,69)	3 (15,00)	0,048
<b>Total</b>	59 (100,00)	20 (100,00)	

A amostra em estudo, constituída por 79 pacientes foi submetida ao teste de análise de variância (ANOVA). Realizada divisão em 3 grupos conforme faixa etária: entre 3-9 meses (grupo 1), 10-18 meses (grupo 2) e 19-24 meses de idade (grupo 3). Constatamos que, quando comparados os 3 grupos, evidenciamos queda na média de reação à tuberculina conforme a faixa etária progride, apresentando significância estatística ( $p=0,041$ ).

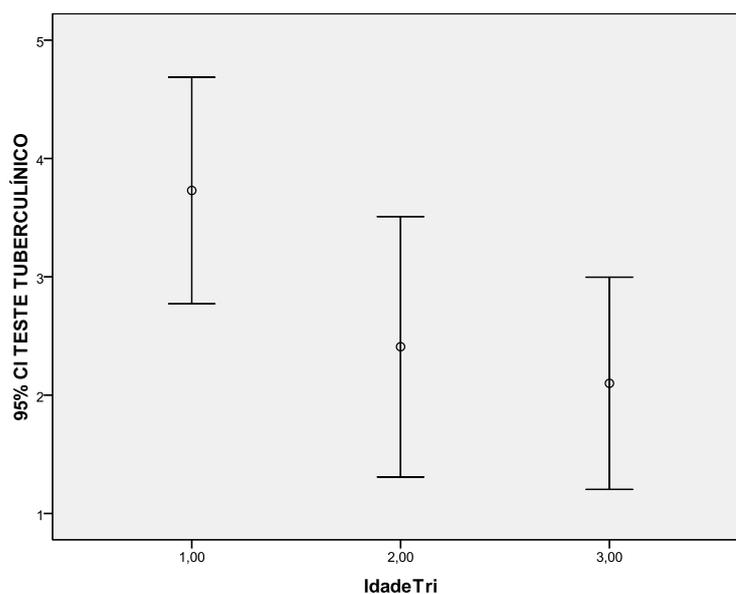


Figura 15. Considerando a amostra total de pacientes do estudo [n = 79]

**Tabela 3 - Associação entre os grupos etários e o resultado no TT, considerando todos os pacientes analisados**

Grupo etário	N	Resultado no TT		p*
		Média	Desvio-padrão	
3 a 9 meses	37	3,73	2,874	0,041
10 a 18 meses	22	2,41	2,482	
19 a 24 meses	20	2,10	1,917	
<b>Total</b>	<b>79</b>	<b>2,95</b>	<b>2,631</b>	

\* ANOVA

Considerando a provável ausência de infecção por *Mycobacterium tuberculosis* na amostra de pacientes incluídos no estudo, observamos que o teste tuberculínico com reação mais elevada ocorre no grupo 1. A partir dos 10 meses de idade nenhum paciente demonstra reação ao teste tuberculínico acima de 5mm. Com evidência de declínio na curva de reação à tuberculina já no primeiro ano de vida.

A partir de nossos dados demonstramos que ocorre queda da reação no teste tuberculínico nos primeiros 12 meses de idade em pacientes previamente hígidos e vacinados com BCG no período preconizado, portanto aguardar resultados de teste tuberculínico com 10mm de endureção ou mais para pensar em risco de tuberculose

## Resultados

nos pacientes poderia subestimar a ocorrência da forma latente nestes pacientes com chance de contato com TB.

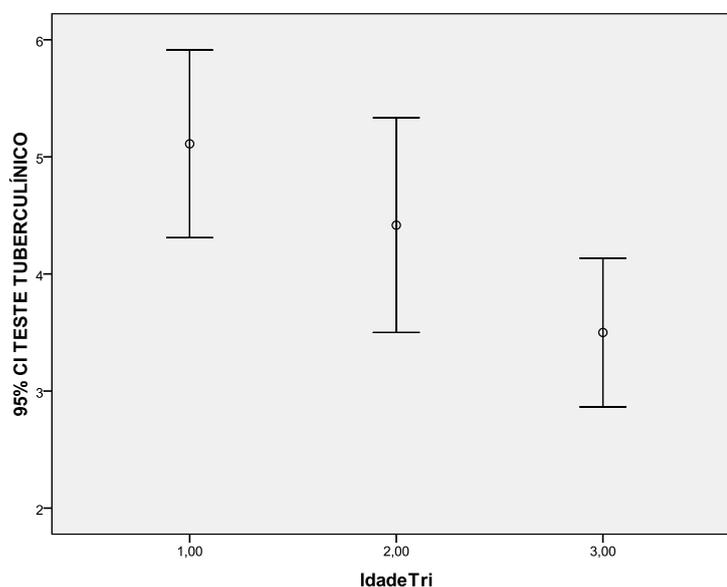


Figura 16. Considerando os pacientes que apresentaram reação no teste tuberculínico [n = 51]

**Tabela 4 - Associação entre os grupos etários e o resultado no TT, considerando apenas os reatores**

Grupo etário	N	Resultado no TT		p*
		Média	Desvio-padrão	
3 a 9 meses	27	5,11	2,025	0,031
10 a 18 meses	12	4,42	1,443	
19 a 24 meses	12	3,50	1,000	
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>4,51</b>	<b>1,803</b>	

\* ANOVA

Outro teste foi realizado excluindo os pacientes que não apresentaram reação de endureção (TT = 0 mm), portanto foram excluídos da interpretação 28 pacientes.

Os 51 pacientes com Teste Tuberculínico reator foram divididos em 3 grupos conforme faixa etária. Entre 3-9 meses (grupo 1), 10-18 meses (grupo 2) e 19-24 meses de idade (grupo 3), onde constatamos na comparação dos 3 grupos, excluindo os que apresentaram leitura de Teste Tuberculínico 0 mm, evidência de queda na média de reação à tuberculina conforme a faixa etária progride, sendo que

## *Resultados*

---

no grupo 1, a média de TT foi de 5,11, no grupo 2 a média foi 4,42 e o grupo 3 obteve como média 3,50 apresentando assim significância ( $p= 0,031$ ).

Os responsáveis pelos pacientes que aceitaram a participação no estudo foram orientados quanto aos efeitos adversos do teste tuberculínico previamente a sua aplicação e imediatamente após. Constatamos que não ocorreram efeitos adversos, descritos em literatura, nos pacientes que se submeteram a aplicação do Teste Tuberculínico.

---

## 8 DISCUSSÃO

Observamos que o Teste Tuberculínico (TT) tem uma resposta fraca e transitória durante o primeiro ano de vida após a vacinação BCG neonatal. Este resultado sugere uma possível modificação nos pontos de corte utilizados pelo MS para considerar a positividade do TT durante os primeiros 2 anos de vida em população com baixa incidência de TBC. Este novo ponto de corte teria melhor habilidade em distinguir grupo de baixo risco e de alto risco para a doença.

A mensuração do efeito da vacinação BCG no TT em uma população de crianças torna-se importante, pois uma reação de endureção traz diagnóstico e implicações terapêuticas, principalmente em crianças jovens, nas quais as amostras de escarro são de difícil obtenção ou comumente o cultural é negativo para a tuberculose.(3)

A pesquisa evidenciou que os bairros com maiores taxas de tuberculose encontram-se na zona sul da área urbana do município, onde, sabidamente, residem famílias de classe media-baixa, fator socioeconômico citado por diversos autores como um agravante para a transmissão da doença.(4, 64) O levantamento de dados também evidenciou a não realização de registro dos casos de tuberculose latente até o momento no município de Santa Cruz do Sul, considerado prioritário no enfrentamento da doença e com a finalidade de lograr um maior detalhamento do perfil epidemiológico da tuberculose em Santa Cruz do Sul-RS.

A relevância do tema e a possibilidade de, através destes resultados, facilitar o diagnóstico precoce e correto, evitando que os pacientes pediátricos desenvolvam formas graves da tuberculose aponta para a necessidade de rever normas preconizadas de ponto de corte do teste tuberculínico nos primeiros 2 anos de vida (10mm). Neste contexto o diagnóstico desta doença ainda na fase latente (TBL) e medidas terapêuticas adequadas devem ser o principal alvo, sendo que seus resultados podem ter um impacto sobre as estratégias que visam o controle da doença. O Teste tuberculínico (TT) orienta a detecção de infecção por *Mycobacterium tuberculosis* e via de decisão para o diagnóstico de tuberculose infância. Portanto, ele tem sua importância individual, por proporcionar o diagnóstico

---

diferencial (doença) e na avaliação de contatos (infecção latente), e coletiva, por estudos epidemiológicos de prevalência e de risco de infecção. Os limiares de endureção cutânea 5 mm, 10 mm e 15 mm foram todos adotados pela American Thoracic Society (ATS), Centros para Controle e Prevenção (CDC) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Considerando a ausência de infecção por *Mycobacterium tuberculosis* na amostra de pacientes incluídos no estudo, observamos em nossos dados a ocorrência de declínio na reatividade do Teste Tuberculínico antes do primeiro ano de vida dos pacientes. No grupo 1, cuja faixa etária compreende pacientes entre 3 a 9 meses de idade constatamos presença de reação de endureção mais elevada. A partir dos 10 meses de idade nenhum paciente demonstra reação ao teste tuberculínico acima de 5mm. Com evidência de declínio na curva de reação à tuberculina já no primeiro ano de vida.

Entre as limitações do estudo podemos citar a não realização nos pacientes do teste Quantiferon para correlacionar com o teste tuberculínico, e o fato de que falso- negativos nem sempre possuem interpretação clínica, podendo, portanto, ser considerado uma limitação ao teste tuberculínico.

A interpretação dos dados do estudo evidenciou queda da reação no teste tuberculínico nos primeiros 12 meses de idade em pacientes previamente hígidos e vacinados com BCG no período preconizado. Portanto aguardar resultados de teste tuberculínico com 10mm de endureção ou mais, conforme orientações existentes, para pensar em risco de tuberculose nos pacientes, pode permitir o surgimento de novos casos de tuberculose ativa em pacientes de 1 a 2 anos. Quando excluímos os 28 pacientes cuja leitura evidenciou ausência de reação de endureção (TT = 0 mm), analisamos os 51 pacientes com Teste Tuberculínico reator, os 3 grupos analisados, conforme faixa etária (3-9 meses (grupo 1), 10-18 meses (grupo 2) e 19-24 meses de idade (grupo 3)), evidenciamos, novamente, queda na média de reação à tuberculina conforme a faixa etária progride.

Mesmo sabendo-se que o teste tuberculínico (TT) pode estar sujeito a fatores que causam resultados falso-positivos, como infecção por micobactérias não tuberculosas (NTM) ou vacinação com bacilo Calmette Guerin (BCG) prévia, e resultados falso-negativos, em crianças que apresentam imunossupressão (imunodeficiência humana (HIV)) e desnutridos, nos últimos anos, existe um intenso

---

interesse em pesquisas no diagnóstico da infecção tuberculosa latente, principalmente em países que possuem altos índices da doença, como os em desenvolvimento, onde a sensibilidade dos IGRA parece ser inferior e existem poucos estudos na faixa etária pediátrica. Estima-se que o TT tenha uma sensibilidade de 80-90% na detecção de LTB, mas é difícil de interpretar em indivíduos vacinados pelo BCG. O teste Interferon-gama quantitativo de sangue (IFN- $\gamma$ ) foi proposto como um substituto para TT por sua melhor especificidade, no entanto, não foi avaliado de forma adequada em crianças. O efeito do BCG neonatal em TT foi avaliado em vários países onde a vacinação BCG é fornecida aos recém-nascidos, mas a maioria dos estudos se concentrou em adolescentes.(13, 14)

Seguem-se evidências para orientar o uso e interpretação do TT como sendo relevante para programas de saúde em regiões de alta incidência de tuberculose. Nestas comunidades, o TT continua sendo uma ferramenta valiosa para a avaliação dos contatos domésticos, mesmo em crianças vacinadas com BCG, permitindo o diagnóstico de TB em crianças que ainda estão assintomáticas e que podem se beneficiar da quimioprofilaxia.

Em muitos países onde a tuberculose é endêmica, sendo a vacinação BCG neonatal ainda a principal ferramenta para a prevenção de formas graves de tuberculose em crianças e o TT a única prova prontamente disponível para o diagnóstico de infecção tuberculosa. A taxa de cobertura de BCG em nossa amostra de estudo foi semelhante à média nacional, tornando-se um grupo ideal para análise. Múltiplos estudos realizados em diferentes países, incluindo o nosso, mostraram que a taxa de negatividade do teste tuberculínico nas crianças é alta apesar da vacinação BCG ao nascimento. A positividade no TT também está relacionada ao estado imunológico das crianças, infecções intercorrentes (como o sarampo e a varicela), infecção por HIV e desnutrição grave, que estão associados a imunidade mediada por células com anergia e, portanto redução da positividade do TT, no entanto nossa amostra foi isenta destas situações.(12) Estudos corroboram com a perspectiva de nossa pesquisa onde, mesmo a imunização com BCG aumentando a probabilidade de um teste cutâneo tuberculínico resultar positivo, sua interpretação sendo feita no contexto clínico individual e com a avaliação de outros fatores de risco para a infecção, como realizado em nossos pacientes, o tamanho da

---

enduração também deve ser considerada ao fazer recomendações para o tratamento da infecção latente. (38)

Por fim, a partir dos dados deste estudo, demonstramos que ocorre queda da reação no teste tuberculínico nos primeiros 12 meses de idade em pacientes previamente hígidos e vacinados com BCG no período preconizado. Dessa forma, aguardar resultados de teste tuberculínico com 10mm de enduração ou mais, conforme orientações existentes, para pensar em risco de tuberculose nos pacientes, pode permitir o surgimento de novos casos de tuberculose. A faixa entre 5 -10 mm poderia ser um falso- positivo devido a realização da vacinação BCG. Uma modificação para um ponto de corte mais baixo como 5 mm a partir dos 12 meses poderia indicar um diagnóstico mais adequado, especialmente nos casos suspeitos de tuberculose latente em lactentes abaixo de 24 meses de vida. Nestes, o fato de não tratar a tuberculose latente pode acarretar a ocorrência de meningite tuberculosa ou tuberculose miliar, ambas consideradas desfechos graves.

---

**9 REFERÊNCIAS**

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2014. Geneva: World Health Organization; 2014.
  2. BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico,. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
  3. Reid JK, Ward H, Marciniuk D, Hudson S, Smith P, Hoepfner V. The effect of neonatal bacille Calmette-Guérin vaccination on purified protein derivative skin test results in Canadian aboriginal children. CHEST Journal. 2007;131(6):1806-10.
  4. Barrios-Payán JA, Castañón-Arreola M, Flores-Valdez MA, Hernández-Pando R. Aspectos biológicos, clínicos y epidemiológicos de la tuberculosis latente: Biological, clinical and epidemiological aspects of latent tuberculosis. salud pública de méxico. 2010;52(1):70-8.
  5. Conde MB, Melo FAFd, Marques AMC, Cardoso NC, Capone D, Lima D, et al. III Diretrizes para tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. J bras pneumol. 2009;35(10):1018-48.
  6. Dheda K, Schwander SK, Zhu B, Van ZS, Richard N, ZHANG Y. The immunology of tuberculosis: from bench to bedside. Respirology. 2010;15(3):433-50.
  7. BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. . Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
  8. BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde, Boletim Epidemiológico. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
  9. WHO. Childhood TB sections. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. . Geneva: World Health Organization 2014.
  10. Onur H, Hatipoğlu S, Arıca V, Hatipoğlu N, Arıca SG. Comparison of quantiferon test with tuberculin skin test for the detection of tuberculosis infection in children. Inflammation. 2012;35(4):1518-24.
  11. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. Jama. 1999;282(7):677-86.
  12. Musoke Mudido P, Guwatudde D, Nakakeeto M, Bukenya G, Nsamba D, Johnson J, et al. The effect of bacille Calmette-Guerin vaccination at birth on tuberculin skin test reactivity in Ugandan children. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 1999;3(10):891-5.
-

13. Chan P, Chang L, Wu Y, Lu C-Y, Kuo H, Lee C, et al. Age-specific cut-offs for the tuberculin skin test to detect latent tuberculosis in BCG-vaccinated children. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2008;12(12):1401-6.
  14. Piñeiro R, Mellado MJ, Cilleruelo MJ, García-Ascaso M, Medina-Claros A, García-Hortelano M. Tuberculin skin test in bacille Calmette–Guérin-vaccinated children: how should we interpret the results? *European journal of pediatrics*. 2012;171(11):1625-32.
  15. Lockman S, Tappero J, Kenyon T, Rumisha D, Huebner R, Binkin N. Tuberculin reactivity in a pediatric population with high BCG vaccination coverage. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 1999;3(1):23-30.
  16. BRASIL. Tuberculose no Rio Grande do Sul. Porto Alegre: CEVS, Centro Nacional de Vigilância em Saúde (RS). 2016. Available from: <http://www.cevs.rs.gov.br/upload/arquivos/201612/21095557-04-11-2016-apresentacao-para-secretario-estadual-de-saude-e-secretarios-dos-municipios-prioritarios-para-tuberculose.pdf>.
  17. 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. *European Respiratory Journal*. 2015:ERJ-01245-2015.
  18. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Hauer B, Pontali E, Migliori GB. Advancing global programmatic management of latent tuberculosis infection for at risk populations. 2016;47:1327-30.
  19. WHO. Tuberculosis Surveillance and Monitoring in Europe 2016. : European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe; 2016. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2015.pdf>
  20. Procópio MJ. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço: FIOCRUZ/ENSP/EAD; 2014.
  21. BRASIL. SINAN. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Dados Epidemiológicos Sinan. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. Available from: <http://portalsinan.saude.gov.br/dados-epidemiologicos-sinan>.
  22. MBI. Índice de bairros e demais núcleos populacionais Santa Cruz do Sul (RS) Inovação Pioneira no Mundo da Tecnologia da Informação e das Comunicações desde 1990. Available from: <https://www.mbi.com.br/mbi/biblioteca/cidade/santa-cruz-do-sul-rs-br/>.
  23. BRASIL. DATASUS. Tecnologia da Informação a Serviço do SUS Brasília: Ministério da Saúde. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/tubercbr.def>.
-

24. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Panorama da tuberculose no Brasil: a mortalidade em números [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. . Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
  25. BRASIL. Tuberculose no Rio Grande do Sul: relatório técnico 2014-2015: Ministério da Saúde; 2016. Available from: <http://www.saude.rs.gov.br/upload/arquivos/201703/03114034-relatorio-tecnico-da-tuberculose-no-rio-grande-do-sul-2016.pdf>.
  26. Smieja M, Marchetti C, Cook D, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. The cochrane library. 1999.
  27. Cailleaux-Cezar M. Diagnóstico e tratamento da tuberculose latente. Pulmão RJ. 2012;21(1):41-5.
  28. Delogu G, Sali M, Fadda G. The biology of mycobacterium tuberculosis infection. Mediterranean journal of hematology and infectious diseases. 2013;5(1).
  29. Norbis L, Miotto P, Alagna R, Cirillo DM. Tuberculosis: lights and shadows in the current diagnostic landscape. New Microbiol. 2013;36(2):111-20.
  30. CDC. Tuberculosis (TB). : Center for disease control and prevention; 2012. Available from: <http://www.cdc.gov/tb/topic/basics/default.htm> .
  31. Enarson DA. Use of the tuberculin skin test in children. Paediatric respiratory reviews. 2004;5:S135-S7.
  32. Bozaykut A, Ipek IO, Ozkars M, Seren LP, Atay E, Atay Z. Effect of BCG vaccine on tuberculin skin tests in 1-6-year-old children. Acta Paediatrica. 2002;91(2):235-8.
  33. Lago PM, Ferreira CT, Mello ED, Pinto LA, M. E. Pediatria Baseada em Evidências. . Barueri: Manole; 2016.
  34. Burrill J, Williams CJ, Bain G, Conder G, Hine AL, Misra RR. Tuberculosis: a radiologic review. Radiographics. 2007;27(5):1255-73.
  35. BRASIL. Técnicas de aplicação e leitura da prova tuberculínica. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. ; 2014. Available from: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tecnicas\\_aplicacao\\_leitura\\_prova\\_tuberculínica.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tecnicas_aplicacao_leitura_prova_tuberculínica.pdf).
  36. Dannenberg AM. Delayed-type hypersensitivity and cell-mediated immunity in the pathogenesis of tuberculosis. Immunology today. 1991;12(7):228-33.
  37. BRASIL. Controle da Tuberculose. Uma Proposta de Integração Ensino-Serviço Rio de Janeiro: FUNASA/CRPHF/SBPT; 2002. Available from:
-

<http://www.saude.mt.gov.br/upload/documento/81/control-da-tuberculose-uma-proposta-de-integracao-ensino-servico-%5B81-080909-SES-MT%5D.pdf>.

38. Wang L, Turner M, Elwood R, Schulzer M, FitzGerald J. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax*. 2002;57(9):804-9.
  39. Cobat A, Barrera LF, Henao H, Arbeláez P, Abel L, García LF, et al. Tuberculin skin test reactivity is dependent on host genetic background in Colombian tuberculosis household contacts. *Clinical infectious diseases*. 2012;54(7):968-71.
  40. WHO. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. 2015. Geneva: World Health Organization; 2015. 38 p.
  41. Gonçalves M, Vargens J, Brascher H, Cruz M, Campos D, Lima A. Imunidade humoral e celular de recém-nascidos com BCG na primeira semana vida. *RBM rev bras med*. 1983;40(3):84-90.
  42. Reis F. Alergia tuberculínica e cicatriz vacinal em lactentes que tomaram a vacina BCG injetável quando recém-nascidos. *J pediatr(Rio J)*. 1982;52(1/2):23-8.
  43. Andronikou S, Wieselthaler N. Modern imaging of tuberculosis in children: thoracic, central nervous system and abdominal tuberculosis. *Pediatric radiology*. 2004;34(11):861-75.
  44. Perez-Porcuna TM, Pereira-da-Silva HD, Ascaso C, Malheiro A, Bühner S, Martínez-Espinosa F, et al. Prevalence and Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Young Children in the Absence of a Gold Standard. *PloS one*. 2016;11(10):e0164181.
  45. Basera TJ, Ncayiyana J, Engel ME. Prevalence and risk factors of latent tuberculosis infection in Africa: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ open*. 2017;7(7):e012636.
  46. Timur ÖM, Tanir G, Öz FN, Bayhan Gİ, Teke TA, Tuygun N. Comparison of Quantiferon-TB gold in-tube test with tuberculin skin test in children who had no contact with active tuberculosis case. *Tuberk Toraks*. 2014;62(2):116-21.
  47. Yuhara LS, Sacchi FPC, Croda J. Impact of latent infection treatment in indigenous populations. *PloS one*. 2013;8(7):e71201.
  48. Sun L, Xiao J, Miao Q, Feng W-x, Wu X-r, Yin Q-q, et al. Interferon gamma release assay in diagnosis of pediatric tuberculosis: a meta-analysis. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2011;63(2):165-73.
  49. CDC. Centers for Disease Control Prevention. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection-United States. *MMWR Recomm Rep*2010. p. 1-25.
-

50. BRASIL. Manual de Recomendações para Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. Available from: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual\\_de\\_recomendacoes\\_controle\\_tb\\_novo.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_de_recomendacoes_controle_tb_novo.pdf).
  51. Parekh MJ, Schluger NW. Treatment of latent tuberculosis infection. Therapeutic advances in respiratory disease. 2013;7(6):351-6.
  52. Feja K, McNelley E, Tran CS, Burzynski J, Saiman L. Management of pediatric multidrug-resistant tuberculosis and latent tuberculosis infections in New York City from 1995 to 2003. The Pediatric infectious disease journal. 2008;27(10):907-12.
  53. Araujo Z, de Waard JH, de Larrea CF, Borges R, Convit J. The effect of Bacille Calmette-Guérin vaccine on tuberculin reactivity in indigenous children from communities with high prevalence of tuberculosis. Vaccine. 2008;26(44):5575-81.
  54. Bricks LF. Vacina BCG: via percutânea ou intradérmica. J Pediatr (Rio J). 2004;80(2):93-8.
  55. BRASIL. Manual de Normas de Vacinação. Fundação Nacional de Saúde. 3 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2001.
  56. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. Pediatrics. 1995;96(1):29-35.
  57. 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-e24.
  58. Barreto ML, Pereira SM, Ferreira AA. BCG vaccine: efficacy and indications for vaccination and revaccination. Jornal de pediatria. 2006;82(3):s45-s54.
  59. Clemente MG, Dore E, Abis L, Molicotti P, Zanetti S, Olmeo P, et al. Pediatric Tuberculosis in Northern Sardinia. Mediterranean journal of hematology and infectious diseases. 2017;9(1).
  60. Pereira SM, Dantas OMS, Ximenes RAdA, Barreto ML. Vacina BCG contra tuberculose: efeito protetor e políticas de vacinação. 2007.
  61. BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Livro de registro de pacientes e acompanhamento do tratamento da infecção latente da tuberculose. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. Available from: [www.saude.gov.br/sv](http://www.saude.gov.br/sv).
  62. Brewer TF, Colditz GA. Relationship between bacille Calmette-Guerin (BCG) strains and the efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Clinical infectious diseases. 1995;20(1):126-35.
-

*Referências*

---

63. WHO. Global tuberculosis report 2016. WHO/HTM/TB/2016.13. Library Cataloguing-in-Publication Data Global tuberculosis report 2016. Geneva: World Health Organization; 2016.
  64. Daronco A, Borges TS, Sonda EC, Lutz B, Rauber A, Battisti F, et al. Distribuição espacial de casos de tuberculose em Santa Cruz do Sul, município prioritário do Estado do Rio Grande do Sul, Brasil, 2000 a 2010. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2012;21(4):645-54.
-

---

## **ANEXOS**

---

**ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

O seu filho (a) está sendo convidado a participar de um estudo para avaliar como o teste tuberculínico pode ajudar a identificar tuberculose em crianças que receberam a vacina BCG. As crianças recebem a vacina BCG para proteger de infecções graves pela tuberculose. Esse estudo é muito importante, pois vamos conhecer como funciona o teste para identificar tuberculose em crianças vacinadas com a vacina BCG e não confundir o teste positivo da vacina com o teste positivo pela tuberculose. Isso ajudará muitos médicos a identificar e tratar mais adequadamente tuberculose em crianças menores de 2 (dois) anos de idade. Portanto, a participação do seu filho (a) é muito importante. O teste tuberculínico, que será realizado no seu filho (a) já é bem utilizado para ajudar no diagnóstico de tuberculose, mas ainda não sabemos o quanto a vacina BCG pode confundir o diagnóstico de tuberculose, porque só pela vacina BCG o teste pode ser positivo em crianças menores de 2 (dois) anos de idade e isso não quer dizer que ela tenha tuberculose. Para fazer o teste, é aplicada uma pequena gota em baixo da pele do braço esquerdo do seu filho (a), através de uma agulha pequena e fina. O local do teste, em 3 (três) dias, pode ficar inchado e vermelho como uma alergia, pode coçar um pouco, mas não precisa aplicar nenhum medicamento ou compressa, isso é esperado em criança que receberam a vacina BCG. Em 3 (três) dias, se tiver aparecido o inchaço duro no local da aplicação do teste, esse exame é positivo, mas não significa que seu filho (a) tenha tuberculose. Se o inchaço medir 5 (cinco) milímetros, ou seja, 0,5 (meio) centímetro ou mais, para diferenciar se o inchaço foi porque seu filho foi vacinado com a vacina BCG ou se foi pela tuberculose, por isso é importante medir o inchaço em 3 (três) dias, mesmo que pareça pequeno. Esse teste será feito 1 (uma) vez, por profissionais treinados para aplicar e medir o inchaço. Este estudo oferece risco mínimo para seu filho (a) e estará nos ajudando a conhecer melhor o efeito da vacina BCG nesse teste tão usado para identificar tuberculose, ajudando a identificar melhor as crianças menores de 2 (dois) anos com tuberculose que precisam de tratamento. Gostaríamos de pedir que você concorde, assinando este documento, para que seu filho (a) participe desse estudo. Garantimos a total confidencialidade dos dados, ou seja, seu filho não poderá ser identificado direta ou indiretamente por ninguém que seja estranho ao estudo. Você não vai gastar nada, mas também não há qualquer ganho financeiro para participação no estudo. Todo o material utilizado para aplicar o teste e se precisar coletar exame de sangue é de uso único e será jogado fora a cada uso, não havendo, portanto, risco de infecção decorrente do teste ou exame de sangue. As crianças que apresentarem qualquer doença na pele no dia do teste, não serão testadas. A qualquer momento você pode desistir de participar, sem nenhum prejuízo para você ou para seu filho (a). Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos responsáveis pela pesquisa. A Dr<sup>a</sup>. Tatiana Kurtz, pesquisadora responsável, médica Pediatra do corpo clínico do Hospital Santa Cruz da APESC/UNISC em Santa Cruz do Sul, pode ser encontrada no seguinte telefone: (51) 3713-7400 ou com o professor orientador do projeto de pesquisa, pneumologista pediátrico e professor do PPG em Pediatria e Saúde da Criança da PUCRS, prof. Leonardo Araújo Pinto, pelo seguinte telefone: 94234450 ou (51)3339-3533, para quaisquer esclarecimentos. Se você tiver qualquer dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP-UNISC) no telefone (51) 37177680.

Eu, \_\_\_\_\_, acredito ter entendido, suficientemente, as informações que li descrevendo o estudo "Avaliação do efeito da vacinação neonatal com o bacilo Calmette-Guérin na reação do teste tuberculínico e definição dos pontos de corte para detectar tuberculose latente no primeiro ano de vida.". Estou convencido de que ninguém vai ter acesso as informações do meu filho(a) e que os exames oferecem risco mínimo. Também entendi que posso falar com a Dr<sup>a</sup>. Tatiana Kurtz ou com a comissão de ética em pesquisa, sempre que ficar com dúvidas. Ficou claro, também, que minha participação não vai prejudicar-me financeiramente e que, a qualquer momento, posso desistir de participar, sem prejuízo.

Declaro que recebi cópia do presente termo de consentimento.

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
Assinatura do responsável                      Nome                      Data

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador                      Nome                      Data

Este formulário foi lido para \_\_\_\_\_ em \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_ pelo \_\_\_\_\_ enquanto eu estava presente.

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
Assinatura de testemunha                      Nome                      Data

## ANEXO 2 - QUESTIONÁRIO

Número do questionário: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Responsável pela coleta de dados: \_\_\_\_\_

Data da coleta de dados: \_\_/\_\_/\_\_ Data da digitação: \_\_/\_\_/\_\_

Recusa da Entrevista 01-  S - 02  N

Justifique: \_\_\_\_\_

**Informações do Paciente:**1. Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ 2. Sexo:  Fem.  Masc.3. Raça/Cor:  Branco  Negro  Pardo  Amarelo  Indígena4. Peso do Nascimento: \_\_\_\_\_ 1-  < 2.000g - 2 -  > 2.000gPeso Atual: \_\_\_\_\_ 1-  < 2.000g - 2 -  > 2.000g5. Escala Gomez:  Eutrófico  Desnutrido de 1º grau  Desnutrido de 2º grau  
 Desnutrido de 3º grau**\*CLASSIFICAÇÃO DE GOMEZ • Eutrofia – P/I > 90% do p50\* • Desnutrido 1o grau – P/I entre 76 e 90% do p50 • Desnutrido 2o grau - P/I entre 60 e 75% do p50 • Desnutrido 3o grau – P/I inferior a 60% do p50.****Informações Socioeconômicas:**

6. Grau de parentesco com o caso índice:

 Neto(a)  Irmão(ã)-  Filho (a)  Outros familiares7. Contato Intradomiciliar:  Sim  Não

Como foi: \_\_\_\_\_

Duração: \_\_\_\_\_

8. Renda familiar (Salário Mínimo):

 Menos de 01  1 a 2  3 a 4  5 ou mais.**Sintomas e história progressa dos sintomáticos respiratórios em domicílio da criança:**9.  Tosse10.  Secreção11.  Perda de peso12.  Febre13.  Tabagista

**Presença de algumas destas evidências:**

14.  Co-infecção pelo HIV
15.  Filhos de mãe HIV+
16.  Filhos de mãe com tuberculose bacilífera perinatal
17.  Evidência de imunodeficiência primária
18.  Não apresentar cicatriz vacinal da BCG até 6 meses de vida
19.  Investigação para doença por tuberculose

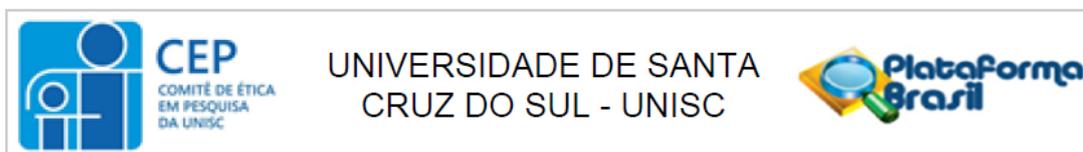
**Dados referentes à vacina:**

20. Data da aplicação da BCG: \_\_\_\_\_ idade \_\_\_\_\_

Aplicação do Teste Tuberculínico:

- 06 meses - enduração \_\_\_\_\_ mm
  - 12 meses - enduração \_\_\_\_\_ mm
  - 18 meses - enduração \_\_\_\_\_ mm
- 
-

## ANEXO 3 - PARECER DE APROVAÇÃO PELO CEP-UNISC

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** A Avaliação do efeito da vacinação no período neonatal com o bacilo Calmette-Guérin (BCG) na reação do teste tuberculínico (TT) e definição de pontos de corte para detectar tuberculose latente nos dois primeiros anos de vida.

**Pesquisador:** Tatiana Kurtz

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 55499415.3.0000.5343

**Instituição Proponente:** Universidade de Santa Cruz do Sul - UNISC

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

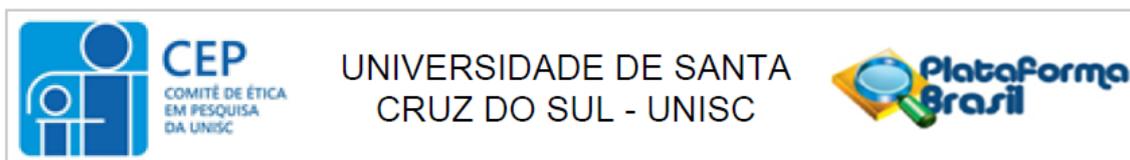
**Número do Parecer:** 1.540.102

**Apresentação do Projeto:**

A tuberculose é uma doença infecciosa complexa, causada pelo bacilo de Koch (*Mycobacterium tuberculosis*), capaz de atingir múltiplos órgãos e sistemas, determinando altos índices de morbidade e mortalidade, sendo um sério problema de saúde pública em países desenvolvidos e em desenvolvimento. É a terceira causa de morte por doença infecciosa no Brasil, que é um dos 22 países que abrangem 80% dos casos mundiais da doença, ocupando a 19ª posição com taxa de incidência de 37 /100 mil habitantes. O Rio Grande do Sul é o quinto estado e Porto Alegre a primeira capital, no país, em incidência de tuberculose com taxas de 43 e 109/100mil habitantes, respectivamente.

É difícil delinear o efeito direto da BCG no teste tuberculínico (TT), a partir de estudos populacionais devido à variação da exposição à tuberculose na maioria das populações, bem como a variabilidade de outros fatores ambientais que podem influenciar na reação ao TT. É consenso que a BCG neonatal tem efeito dentro de algumas semanas, mas o efeito diminui com o tempo. Estudo recente, no Brasil, demonstrou que contatos recentes com TB, com idade  $\geq$  12 anos, HIV negativos e com TT  $\geq$  5 mm tem um risco seis vezes maior de apresentar TBL do que contatos com TT  $<$ 5 mm e que o ponto de corte do TT de 5 mm pode ser utilizado mesmo em regiões com alta

**Endereço:** Av. Independência, nº 2293 -Bloco 6, sala 603  
**Bairro:** Universitário **CEP:** 96.815-900  
**UF:** RS **Município:** SANTA CRUZ DO SUL  
**Telefone:** (51)3717-7680 **E-mail:** cep@unisc.br



Continuação do Parecer: 1.540.102

prevalência de TB. Ainda faltam estudos que demonstrem a confiabilidade dos pontos de corte do TT em crianças, principalmente nos dois primeiros anos após vacinação com BCG neonatal em populações pediátricas com alta cobertura vacinal com BCG e alta incidência de tuberculose.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Avaliar a reação do teste tuberculínico em crianças < 2 anos de idade vacinadas com BCG no período neonatal.

Objetivo Secundário:

Avaliar presença de cicatriz vacinal após BCG neonatal até os 6 meses de idade. Avaliar tamanho da induração cutânea ao teste tuberculínico. Definir pontos de corte do teste tuberculínico para tuberculose latente.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: reação exacerbada após a aplicação do teste tuberculínico.

Benefícios: determinar tratamento tuberculose latente

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa está bem descrita metodologicamente. Serão selecionadas 90 crianças vacinadas com BCG no período neonatal na rede pública, no município de Santa Cruz do Sul, que se adequem aos critérios de inclusão do estudo. As crianças serão identificadas e incluídas através de autorização do responsável, mediante explicação do projeto e aceitação do termo de consentimento.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

TCLE bem preenchido porém não é o padrão do cep.

Carta de aceite assinada e carimbada pelo hsc e laboratório santa cruz.

Folha de rosto assinada pela coordenação do curso de medicina .

Cronograma : início das coletas em maio /16

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

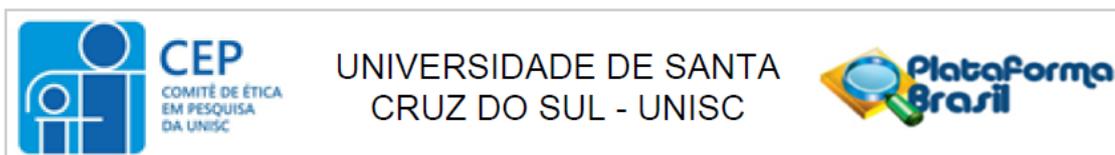
Não há.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto aprovado e em condições de ser executado.

**Endereço:** Av. Independência, nº 2293 -Bloco 6, sala 603  
**Bairro:** Universitário **CEP:** 96.815-900  
**UF:** RS **Município:** SANTA CRUZ DO SUL  
**Telefone:** (51)3717-7680 **E-mail:** cep@unisc.br

### Anexo 3 - Parecer de Aprovação pelo CEP-UNISC



Continuação do Parecer: 1.540.102

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_574652.pdf	20/04/2016 12:07:10		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	20/04/2016 12:06:31	Tatiana Kurtz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	07/04/2016 15:18:37	Tatiana Kurtz	Aceito
Outros	CartaTT.pdf	11/11/2015 19:37:26	Tatiana Kurtz	Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	26/10/2015 23:31:56	Tatiana Kurtz	Aceito
Orçamento	custos.pdf	26/10/2015 23:31:15	Tatiana Kurtz	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SANTA CRUZ DO SUL, 11 de Maio de 2016

---

**Assinado por:**  
**Ingo Paulo Kessler**  
(Coordenador)

**Endereço:** Av. Independência, nº 2293 -Bloco 6, sala 603  
**Bairro:** Universitario **CEP:** 96.815-900  
**UF:** RS **Município:** SANTA CRUZ DO SUL  
**Telefone:** (51)3717-7680 **E-mail:** cep@unisc.br

Anexo 4 - Ficha de Notificação do SINAN Tuberculose em utilização no Brasil

ANEXO 4 - FICHA DE NOTIFICAÇÃO DO SINAN TUBERCULOSE EM UTILIZAÇÃO NO BRASIL- FONTE: TUBERCULOSE NO RIO GRANDE DO SUL: RELATÓRIO TÉCNICO 2014 - 2015

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE NOTIFICAÇÃO/ INVESTIGAÇÃO TUBERCULOSE		Nº
<p><b>CRITÉRIO LABORATORIAL</b> - é todo caso que, independentemente da forma clínica, apresenta pelo menos uma amostra positiva de baciloscopia, ou de cultura, ou de teste rápido molecular para tuberculose.  <b>CRITÉRIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO</b> - é todo caso que não preenche o critério de confirmação laboratorial acima descrito, mas que recebeu o diagnóstico de tuberculose ativa. Essa definição leva em consideração dados clínico-epidemiológicos associados à avaliação de outros exames complementares (como os de imagem, histológicos, entre outros).</p>				
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação	2 - Individual		
	3 Agravado(a)	TUBERCULOSE	Código (CID10)	3 Data de Notificação
	4 UF	5 Município de Notificação	Código (BOE)	
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)	Código	7 Data do Diagnóstico	
Notificação Individual	8 Nome do Paciente			9 Data de Nascimento
	10 (ou) Idade	11 Sexo	12 Estado	13 Raça/Cor
	14 Escolaridade	15 Número do Cartão SUS		
	16 Nome da Mãe			
Dados de Residência	17 UF	18 Município de Residência	Código (IBGE)	19 Distrito
	20 Bairro	21 Logradouro (rua, avenida, ...)		Código
	22 Número	23 Complemento (apto., casa, ...)		24 Uso campo 1
	25 Uso campo 2	26 Ponto de Referência		27 CEP
	28 (DDD) Telefone	29 Comp.	30 País (se residente fora do Brasil)	
	<b>Dados Complementares do Caso</b>			
	31 Nº do Prontuário	32 Tipo de Entrada		
	33 População Especial	34 Beneficiário de programa de transferência de renda do governo		
35 Forma	36 Se Extrapulmonar			
37 Doenças e Agravos Associados				
38 Baciloscopia de Escarro (diagnóstico)		39 Radiografia do Tórax		
40 HIV		41 Terapia Antimicrobiana Durante o Tratamento para a TB		
42 Histopatologia		43 Cultura		
44 Teste Molecular Rápido TB (TMR-TB)		45 Teste de Sensibilidade		
46 Data de início do Tratamento Atual		47 Total de Contatos Identificados		
Município/Unidade de Saúde				Cód. da Unit. de Saúde
Nome		Função	Assinatura	
Tuberculose		Sinan NET	S/S/S 02/10/2014	

## Anexo 4 - Ficha de Notificação do SINAN Tuberculose em utilização no Brasil

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		FICHA DE NOTIFICAÇÃO TRATAMENTO DA INFECÇÃO LATENTE DA TUBERCULOSE		Nº	
<b>Tratamento da infecção latente da tuberculose: É recomendado que todo tratamento da ILTB seja notificado, e é importante que haja a exclusão da tuberculose ativa previamente</b>					
Dados Gerais	1 UF	2 Município de Notificação	Código (IBGE)		
	3 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código CNES	4 Data da Notificação	
Notificação Individual	5 Nome do Paciente			6 Data de Nascimento	
	7 (ou) Idade 1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano	8 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado	9 Raça/Cor 1 - Branca 2 - Preta 3 - Amarela 4 - Parda 5 - Indígena 9 - Ignorado	10 Escolaridade 0 - Nenhuma 1 - de 1 a 3 anos 2 - de 4 a 7 anos 3 - de 8 a 11 anos 4 - 12 anos ou mais 9 - Ignorado	
	11 Ocupação (Trabalho e Renda) (a definir)				
	12 Nome da mãe			13 Cartão Nacional	
Dados de Residência	14 UF	15 Município de Residência	Código (IBGE)		
	17 Bairro		18 Tipo de Logradouro (rua, avenida...)	19 Logradouro	
	20 Número	21 Complemento (apto., casa, ...)		22 Ponto de Referência	
	23 (DDD) Telefone		24 (DDD) Celular	25 País (se residente fora do Brasil)	
	<b>Investigação</b>				
Antecedentes Epidemiológicos	26 Nº do Prontuário		27 BCG 1 - Sim, até 2 anos de idade 3 - Não 2 - Sim, após dos 2 anos de idade 4 - Ignorado		
	28 Contato de TB 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		29 Nome do contato	30 Nº do Sinan	
Dados Clínicos	31 Radiografia de tórax 1 - Normal 2 - Alteração não sugestiva de TB 3 - Não Realizada				
	32 Última Prova Tuberculínica mm		33 Data	34 Conversão Tuberculínica Recente 1 - Sim 2 - Não 3 - Ignorado	
Tratamento	35 Indicação do Tratamento da ILTB				
	<b>Sem PT realizada</b>		<b>PT &gt;10mm</b>		
	1-RN coabitante de caso índice bacilífero 2-Pessoa vivendo com HIV/ Aids com cicatriz radiológica sem tratamento prévio 3- Pessoa vivendo com HIV/ Aids contato de TB pulmonar		12-Contatos crianças menores de 10 anos, vacinadas com BCG após 2 anos de idade 13-Silicose 14-Neoplasia de cabeça e pescoço 15-Neoplasias hematológicas 16-Insuficiência renal em diálise 17-Indivíduos menores de 65 anos com diabetes mellitus 18-Indivíduos menores de 50 anos com baixo peso (<85% do peso ideal) 19-Indivíduos menores de 50 anos tabagistas (>1 maço/dia) 20-Indivíduos menores de 50 anos com calcificação isolada (sem fibrose) na radiografia		
	<b>PT &gt;5mm</b>		<b>Conversão tuberculínica</b>		
4-Contatos crianças menores de 10 anos, não vacinadas com BCG 5-Contatos crianças menores de 10 anos, vacinadas com BCG até 2 anos de idade 6-Contatos adultos e adolescentes maiores de dez anos 7-Pessoas vivendo com HIV/ Aids 8-Indivíduos em uso de inibidores do TNF- $\alpha$ 9-Alterações radiológicas fibroticas sugestivas de seqüela de TB não tratada 10-Transplantados em terapia imunossupressora 11-Indivíduos menores de 65 anos em uso de corticosteroides (>15mg de prednisona por mais de 1 mês) 26-Outras		21-Indivíduos contatos de TB bacilífera 22-Profissional de saúde 23-Profissional de laboratório de micobactéria 24-Trabalhador do sistema prisional 25-Trabalhadores de instituições de longa permanência			
36 Drogas <input type="checkbox"/> Isoniazida <input type="checkbox"/> Outra (s)		37 Data de Início do Tratamento Atual			
Investigador	Município/Unidade de Saúde			Cód. da Unid. de Saúde	
	Nome	Função	Assinatura		
Tratamento da Infecção Latente da Tuberculose				SVS 17/08/2012	

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		FICHA DE NOTIFICAÇÃO TRATAMENTO DA INFECÇÃO LATENTE DA TUBERCULOSE		
<b>Acompanhamento</b>				
Acompanhamento	38 Acompanhamento Mensal			1º mês <input type="checkbox"/> 2º mês <input type="checkbox"/> 3º mês <input type="checkbox"/> 4º mês <input type="checkbox"/> 5º mês <input type="checkbox"/> 6º mês <input type="checkbox"/>
	1-Em tratamento 3-Mudança de esquema 2-Faltoso 4-Encerrado			7º mês <input type="checkbox"/> 8º mês <input type="checkbox"/> 9º mês <input type="checkbox"/> 10º mês <input type="checkbox"/> 11º mês <input type="checkbox"/> 12º mês <input type="checkbox"/>
	39 Data do Encerramento			40 Nº de doses tomadas
41 Situação de Encerramento				
1-Completo o tratamento 2-Abandono		3-Suspensão por toxicidade 4-Suspensão por PT negativa em QM primária		
		5-Transferência 6-TB		
Tratamento da Infecção Latente da Tuberculose				SVS 24/08/2012

## ANEXO 5 - ARTIGO ORIGINAL

**Avaliação do efeito da vacinação neonatal pelo BCG na reação do teste tuberculínico nos dois primeiros anos de vida**

*Evaluation of the effect of BCG neonatal vaccination on the reaction of the tuberculin test in the first two years of life*

**Tatiana Kurtz<sup>1\*</sup>, Angélica Cristine Feil<sup>2</sup>, Leonardo Silveira Nascimento<sup>2</sup>, Paola de Oliveira Abreu<sup>2</sup>, Marcelo Comerlato Scottá<sup>3</sup>, Leonardo Araújo Pinto<sup>4</sup>**

1. Médica Intensivista Pediátrica. Doutora em Pediatria e Saúde da Criança. Docente do curso de Medicina, Universidade de Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil.
2. Acadêmico(a) do curso de Medicina, Universidade de Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil.
3. Médico Infectologista Pediátrico. Doutor em Pediatria e Saúde da Criança. Docente do curso de Medicina. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil.
4. Médico Pneumologista Pediátrico. Doutor em Saúde da Criança. Professor do Programa de Pós-graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil.

**\*Autora correspondente:**

Tatiana Kurtz

Endereço: Secretaria Acadêmica do curso de Medicina da UNISC  
Rua Marechal Deodoro, 861 - 3º andar  
CEP: 96810-110  
Bairro: Centro  
Cidade: Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil

E-mail: kurtz@unisc.br

Telefone: 51 9-9995-2983

---

**RESUMO**

**Introdução:** A tuberculose, uma doença infecciosa complexa, ocorre em qualquer faixa etária, sendo especialmente crítica em crianças. O hospedeiro, em contato com o *Mycobacterium tuberculosis*, gera uma resposta imunitária podendo ser suficiente para evitar a doença ou ocorrer um estado de latência, chamado de tuberculose latente, importante reservatório de reativação da doença e suficiente para gerar novos casos por décadas. Definir critérios para diagnóstico de tuberculose latente tem grande relevância e o Teste Tuberculínico é uma importante ferramenta.

**Métodos:** Estudo transversal onde se analisou o efeito da vacinação neonatal pelo BCG na reação de endureção cutânea do teste tuberculínico, até dois anos de vida.

**Resultados:** Participaram 90 crianças, onde evidenciamos declínio na curva de reação à tuberculina já no primeiro ano de vida, tanto no grupo de reatores quanto de não reatores.

**Conclusão:** Este estudo sugere reavaliação no ponto de corte com modificação de 10 mm para 5 mm de endureção após os 12 meses de idade, melhorando a especificidade do Teste Tuberculínico na identificação dos casos de TB infecção, evitando manejos inadequados nos pacientes pediátricos.

**Palavras chave:** *Mycobacterium tuberculosis*, Tuberculose latente, Teste tuberculínico, Bacilo Calmette-Guerin.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Tuberculosis, a complex infectious disease, occurs in any age group and is especially critical in children. The host, in contact with *Mycobacterium tuberculosis*, generates an immune response that may be enough to prevent the disease or a state of latency, called latent tuberculosis, an important reservoir of reactivation of the disease and sufficient to generate new cases for decades. Defining criteria for the diagnosis of latent tuberculosis has great relevance and the Tuberculin Test is an important tool.

**Methods:** A cross-sectional study was carried out to analyze the effect of BCG neonatal vaccination on the cutaneous induration of tuberculin skin test up to two years of life.

**Results:** Ninety children participated in the study, where we showed a decline in the tuberculin reaction curve in the first year of life, both in the reactors group and in the non-reactors group.

**Conclusion:** This study suggests a re-evaluation at the cutoff point with modification from 10 mm to 5 mm of induration after 12 months of age, improving the specificity of the Tuberculin Test in the identification of cases of TB infection, avoiding inadequate management in pediatric patients.

**Key words:** *Mycobacterium tuberculosis*, Latent tuberculosis, Tuberculin test, Bacillus Calmette-Guerin.

---

## INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa complexa, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, também conhecido como bacilo de Koch, que determina altos índices de morbidade e mortalidade [1-4]. Estima-se que um terço da população mundial esteja infectada com o bacilo causador da doença. O Brasil está inserido no grupo dos 22 países priorizados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que concentram 80% dos casos de tuberculose no mundo [1].

Na maioria das situações em que o hospedeiro entra em contato com o bacilo de Koch, a resposta imunitária do organismo pode ser suficiente para evitar a doença, podendo ocorrer destruição total das bactérias ou estabelecimento de um estado de latência. Neste caso, os indivíduos mantêm-se infectados, apresentando Teste Tuberculínico (TT) positivo e exames para pesquisa de micobactérias negativos [5-7]. Os portadores são assintomáticos e não são infectantes, porém 5-15% dos casos possuem chance de apresentar a forma ativa da doença, mas a possível ocorrência desta reativação de TB pode ser evitada com tratamento preventivo [8].

A TB latente pode ocorrer em qualquer faixa etária, mas a preocupação com a apresentação da doença na infância decorre da possibilidade de sua manifestação em formas graves com a disseminação hematogênica e meningoencefálica [6,9,10].

Pacientes pediátricos são considerados grupo de alto risco para TB e o principal alvo para o tratamento preventivo da TB latente, sendo que métodos de diagnóstico precisos e rápidos proporcionam um impacto sobre as estratégias que visam o controle da TB [11,12]. No Brasil, crianças vacinadas no período neonatal apresentam viragem tuberculínica acima de 80% [13,14]. Há evidências em literatura de que a reatividade tuberculínica pós-vacinal declina ao longo dos anos [15].

O diagnóstico da TB doença é fundamentado em bases clínicas, epidemiológicas e radiológicas associados à interpretação do TT cutâneo, embora a confirmação do agente infeccioso deva ser feita sempre que possível [10,16-18]. Em nosso país, o diagnóstico da TB latente é feito por meio da presença de um TT positivo associado à exclusão de TB doença. A vacinação prévia pelo BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) pode gerar resultados falsos positivos o que tende a reduzir a especificidade do teste. Resultados falsos negativos também podem ser observados, principalmente nos casos de execução incorreta da técnica, déficit imunitário devido a idade avançada, uso de imunossupressores e infecção pelo HIV, desnutrição, presença de doença viral ou vacinação com vírus vivo há menos de um mês [9,19-22].

No Brasil a vacina BCG liofilizada é indicada na profilaxia da TB. Ela é composta por bacilos *Calmette-Guérin* vivos, atenuados e liofilizados da cepa Moureau-Rio de Janeiro. É administrada na posologia de 0,1 ml de vacina, via intradérmica, na inserção inferior do deltóide do braço direito [23,24].

O relatório global do Programa de Gerenciamento da TB latente, realizado pela OMS em Seul, apontou que o rastreamento de TB latente infantil foi insuficiente em muitos países

---

participantes da reunião, principalmente pela escassez de recursos, falta de prioridades e programas pediátricos. Houve consenso sobre a necessidade de formular programas que proporcionem mais atenção ao público materno-infantil ao planejar a prevenção de TB latente, na perspectiva de implementação de diretrizes em termos de diagnóstico, monitoramento, avaliação e tratamento propostas pela OMS [8].

Sabe-se que o controle dos contatos é estratégia fundamental para diagnóstico precoce de casos de TB e diminuição da disseminação da doença, sendo uma prática amplamente recomendada pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose do Ministério da Saúde do Brasil [9,25].

De acordo com a OMS é fundamental o correto diagnóstico e tratamento da TB latente para o controle da doença [38,39], pois reduz o risco de progressão para a doença ativa, principalmente em grupos de alto risco, como crianças com idade abaixo de cinco anos, pacientes infectados pelo HIV ou em uso de terapia imunossupressora [11,26]. No entanto, ainda faltam estudos que demonstrem qual o melhor ponto de corte do TT, principalmente nos dois primeiros anos após vacinação com BCG neonatal [27,28].

O presente estudo pretende analisar o efeito da vacinação neonatal pelo BCG na reação de endureção cutânea do TT nos dois primeiros anos de vida e definir novos pontos de corte do TT para o diagnóstico de TB nesta faixa etária.

## **MÉTODOS**

Foi realizado um estudo transversal no período de junho a novembro de 2016 no município de Santa Cruz do Sul, estado do Rio Grande do Sul, Brasil. A amostragem desse estudo foi não probabilística, por conveniência. Para cálculo do tamanho amostral foi utilizada a estimação de prevalência de 50% com erro aceitável de 5%.

Foram incluídas crianças com idade até 2 anos de idade que realizaram a vacina BCG. Os critérios de exclusão foram: peso ao nascimento menor que 2.000g, filho de mãe HIV positiva, filho de mãe bacilífera no período perinatal, crianças que apresentavam evidência de imunodeficiência primária e/ou secundária, crianças que não apresentaram cicatriz vacinal até os 6 meses de vida, lactentes que passaram por investigação por TB, ou apresentavam sintomatologia indicativa da doença, ou ainda aquelas que advinham de bairros com casos notificados em adultos. Além disso, foram excluídos os casos em que não foi possível o contato telefônico.

Em um primeiro momento, a partir da análise dos prontuários de todos os nascimentos ocorridos em Santa Cruz do Sul no período do estudo, foram aplicados os critérios de inclusão e na sequência foi estabelecido um contato telefônico através do qual foi agendada uma consulta pediátrica. Não havendo patologias pediátricas e havendo autorização formal dos pais as crianças foram submetidas ao TT.

---

A leitura do TT se fez através da medição da reação de endureção cutânea e a partir disso os pacientes foram classificados em não reator (0 a 4 mm), reator fraco (5 a 9 mm) e reator forte ( $\geq 10$  mm).

A análise dos dados foi feita através do programa *IBM SPSS Statistics Base 22.0*. Na análise descritiva, foram utilizadas média e desvio padrão ou mediana e intervalo de interquartis para as variáveis quantitativas e porcentagens para as qualitativas. Para avaliar diferenças de associações entre variáveis categóricas, utilizou-se o teste do qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fischer. Para comparar as médias do TT utilizou-se o Teste para Análise de Variância (ANOVA) fator único. Valores de  $p$  inferiores a 5% foram considerados estatisticamente significativos.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Santa Cruz do Sul sob o parecer nº 1.540.102.

## **RESULTADOS**

A amostra do estudo se constituiu de 79 crianças, conforme ilustrado na Figura 1. A idade dos lactentes variou entre 3 e 24 meses, sendo a mediana de 9,5 meses entre os meninos e de 11 meses entre as meninas. As características da amostra estão descritas na Tabela 1.

Com relação à resposta ao TT, 59 pacientes (74,68%) demonstrou-se não reator, enquanto que 20 (25,32%) foram classificados como reatores fracos (Figura 2).

Ao verificar a existência de sintomas respiratórios no ambiente de convívio da criança e o resultado do TT, observou-se que a presença de secreção ( $p = 0,041$ ) e febre ( $p = 0,048$ ) associaram-se significativamente com a reatividade ao TT.

A amostra foi dividida em três grupos de acordo com a faixa etária, sendo o grupo I composto pelas crianças entre 3 e 9 meses, o grupo II pelos lactentes com idade entre 10 e 18 meses e o grupo III pelos participantes com idade entre 19 e 24 meses. O teste ANOVA evidenciou que a medida que a idade avança há uma diminuição estaticamente significativa da média da reação tuberculínica ( $p = 0,041$ ), conforme mostra a Tabela 2.

Durante a realização do estudo não foram registrados efeitos adversos secundários a realização do TT.

## **DISCUSSÃO**

Em países onde a TB é endêmica, a vacinação pelo BCG neonatal ainda é a principal ferramenta para a prevenção de formas graves de TB em crianças e o TT é valioso para a avaliação dos contatos domésticos e é a única prova prontamente disponível para o diagnóstico de infecção tuberculosa, em crianças assintomáticas e que podem se beneficiar da quimioprevenção. Mesmo sabendo-se que o TT pode estar sujeito a fatores que causam

---

resultados falso-positivos, como infecção por micobactérias não tuberculosas e vacinação prévia pelo BCG, e resultados falso-negativos, como crianças que apresentam imunossupressão e desnutrição, existe um intenso interesse em pesquisas no diagnóstico da infecção tuberculosa latente, principalmente em países que possuem altos índices da doença, como os em desenvolvimento, onde a sensibilidade do teste de interferon-gama parece ser inferior e existem poucos estudos na faixa etária pediátrica [14,31].

Estima-se que o TT tenha uma sensibilidade de 80-90% na detecção de TB latente, mas é difícil de interpretar em indivíduos vacinados pelo BCG. O efeito do BCG neonatal em TT foi avaliado em vários países onde a vacinação pelo BCG é fornecida aos recém-nascidos, mas a maioria dos estudos se concentrou em adolescentes. A mensuração do efeito da vacinação pelo BCG no TT em uma população de crianças torna-se importante, pois a reação de endureção traz diagnóstico e implicações terapêuticas, principalmente em crianças jovens, nas quais as amostras de escarro são de difícil obtenção ou comumente o cultural é negativo para a TB [12,30].

A taxa de cobertura de BCG em nossa amostra de estudo foi semelhante à média nacional, tornando-se um grupo ideal para análise. Esta pesquisa evidenciou que os bairros com maiores taxas de TB encontram-se na zona sul da área urbana do município estudado, onde residem famílias de classe media-baixa, fator socioeconômico citado por diversos autores como um agravante para a transmissão da doença [5,29].

A partir dos dados deste estudo, observamos a ocorrência de declínio na reatividade no TT nos primeiros 12 meses de idade em pacientes previamente hígidos e vacinados com BCG no período preconizado. No grupo I, cuja faixa etária compreende pacientes entre 3 a 9 meses de idade, constatamos presença de reação de endureção mais elevada. A partir dos 10 meses de idade nenhum paciente demonstra reação ao TT acima de 5 mm, evidência de declínio na curva de reação à tuberculina já no primeiro ano de vida.

Dessa forma, aguardar resultados de TT com 10 mm de endureção ou mais, conforme orientações atuais, para pensar em risco de TB nos pacientes, pode permitir o surgimento de novos casos de TB. A faixa entre 5 e 10 mm pode ser um falso positivo devido a realização da vacinação pelo BCG. Uma modificação para um ponto de corte mais baixo como 5 mm a partir dos 12 meses poderia indicar um diagnóstico mais adequado, especialmente nos casos suspeitos de TB latente em lactentes abaixo de 24 meses de vida. Nestes, o fato de não tratar a TB latente pode acarretar a ocorrência de meningite tuberculosa ou TB miliar, ambas consideradas desfechos graves.

Estudos corroboram com a perspectiva de nossa pesquisa onde, mesmo a imunização com BCG aumentando a probabilidade do TT resultar positivo, sua interpretação sendo feita no contexto clínico individual e avaliação de outros fatores de risco para a infecção, como realizado em nossos pacientes, o tamanho da endureção também deve ser considerada ao fazer recomendações para o tratamento da infecção latente [32].

---

Entre as limitações do estudo pode-se citar a não realização do teste de interferon-gama para correlacionar com o TT e o fato de que falsos negativos nem sempre possuem interpretação clínica, podendo, portanto, serem considerados uma limitação ao TT.

## **CONCLUSÃO**

A TB continua sendo um desafio a ser superado no Brasil. Pacientes pediátricos são considerados grupo de alto risco para TB e o principal alvo para o tratamento preventivo da TB latente. Neste estudo, observamos que o TT apresenta resposta fraca e transitória durante o primeiro ano após a vacinação neonatal pelo BCG, dado o declínio da reação de endurecimento no TT evidenciado nos primeiros 12 meses de idade em pacientes previamente hígidos e vacinados com o BCG no período neonatal. Portanto, nossos resultados sugerem que o ponto de corte seja modificado de 10 mm para 5 mm de endurecimento após os 12 meses de idade, melhorando a especificidade do TT na identificação dos casos de TB infecção. Esta reavaliação do ponto de corte menor nos dois primeiros anos de vida pode facilitar o diagnóstico precoce e correto, evitando que os pacientes pediátricos desenvolvam formas graves da TB, e evitar manejos inadequados nos pacientes com contato com TB.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecimento especial à enfermeira Eloete Stahlecker pela dedicação em realizar cada Teste Tuberculínico com o máximo cuidado técnico e ao bioquímico Fernando Mossmann por conseguir a aquisição do Teste Tuberculínico quando ocorreu falta deste no mercado mundial.

## **CONFLITOS DE INTERESSE**

Os autores negam quaisquer conflitos de interesse.

## **FINANCIAMENTO**

A pesquisa foi realizada com financiamento próprio e sem financiadores externos.

## **REFERÊNCIAS**

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2014. Geneva: World Health Organization; 2014.
  2. BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico,. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
-

3. WHO. Childhood TB sections. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. . Geneva: World Health Organization 2014.
  4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Panorama da tuberculose no Brasil: a mortalidade em números [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
  5. Barrios-Payán JA, Castañón-Arreola M, Flores-Valdez MA, Hernández-Pando R. Aspectos biológicos, clínicos y epidemiológicos de la tuberculosis latente: Biological, clinical and epidemiological aspects of latent tuberculosis. salud pública de méxico. 2010;52(1):70-8.
  6. Conde MB, Melo FAFd, Marques AMC, Cardoso NC, Capone D, Lima D, et al. III Diretrizes para tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. J bras pneumol. 2009;35(10):1018-48.
  7. Dheda K, Schwander SK, Zhu B, Van ZS, Richard N, ZHANG Y. The immunology of tuberculosis: from bench to bedside. Respirology. 2010;15(3):433-50.
  8. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Hauer B, Pontali E, Migliori GB. Advancing global programmatic management of latent tuberculosis infection for at risk populations. 2016;47:1327-30.
  9. BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. . Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
  10. BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde, Boletim Epidemiológico. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
  11. Gonçalves M, Vargens J, Brascher H, Cruz M, Campos D, Lima A. Imunidade humoral e celular de recém-nascidos com BCG na primeira semana vida. RBM rev bras med. 1983;40(3):84-90.
  12. Reid JK, Ward H, Marciniuk D, Hudson S, Smith P, Hoepfner V. The effect of neonatal bacille Calmette-Guérin vaccination on purified protein derivative skin test results in Canadian aboriginal children. CHEST Journal. 2007;131(6):1806-10.
  13. Reis F. Alergia tuberculínica e cicatriz vacinal em lactentes que tomaram a vacina BCG injetável quando recém-nascidos. J pediatr(Rio J). 1982;52(1/2):23-8.
  14. Chan P, Chang L, Wu Y, Lu C-Y, Kuo H, Lee C, et al. Age-specific cut-offs for the tuberculin skin test to detect latent tuberculosis in BCG-vaccinated children. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2008;12(12):1401-6.
  15. Andronikou S, Wieselthaler N. Modern imaging of tuberculosis in children: thoracic, central nervous system and abdominal tuberculosis. Pediatric radiology. 2004;34(11):861-75.
-

16. Onur H, Hatipoğlu S, Arica V, Hatipoğlu N, Arica SG. Comparison of quantiferon test with tuberculin skin test for the detection of tuberculosis infection in children. *Inflammation*. 2012;35(4):1518-24.
  17. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. *Jama*. 1999;282(7):677-86.
  18. Lago PM, Ferreira CT, Mello ED, Pinto LA, M. E. *Pediatria Baseada em Evidências*. . Barueri: Manole; 2016.
  19. Procópio MJ. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço: FIOCRUZ/ENSP/EAD; 2014.
  20. Dannenberg AM. Delayed-type hypersensitivity and cell-mediated immunity in the pathogenesis of tuberculosis. *Immunology today*. 1991;12(7):228-33.
  21. WHO. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. 2015. Geneva: World Health Organization; 2015. 38 p.
  22. Basera TJ, Ncayiyana J, Engel ME. Prevalence and risk factors of latent tuberculosis infection in Africa: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ open*. 2017;7(7):e012636.
  23. Bricks LF. Percutaneous or intradermal BCG vaccine? *Jornal de pediatria*. 2004;80(2):93-8.
  24. BRASIL. Manual de Normas de Vacinação. Fundação Nacional de Saúde. 3 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2001.
  25. Cailleaux-Cezar M. Diagnóstico e tratamento da tuberculose latente. *Pulmão RJ*. 2012;21(1):41-5.
  26. Feja K, McNelley E, Tran CS, Burzynski J, Saiman L. Management of pediatric multidrug-resistant tuberculosis and latent tuberculosis infections in New York City from 1995 to 2003. *The Pediatric infectious disease journal*. 2008;27(10):907-12.
  27. Burrill J, Williams CJ, Bain G, Conder G, Hine AL, Misra RR. Tuberculosis: a radiologic review. *Radiographics*. 2007;27(5):1255-73.
  28. WHO. Global tuberculosis report 2016. WHO/HTM/TB/2016.13. Library Cataloguing-in-Publication Data Global tuberculosis report 2016. Geneva: World Health Organization; 2016.
  29. Daronco A, Borges TS, Sonda EC, Lutz B, Rauber A, Battisti F, et al. Distribuição espacial de casos de tuberculose em Santa Cruz do Sul, município prioritário do Estado do Rio Grande do Sul, Brasil, 2000 a 2010. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2012;21(4):645-54.
  30. Piñeiro R, Mellado MJ, Cilleruelo MJ, García-Ascaso M, Medina-Claros A, García-Hortelano M. Tuberculin skin test in bacille Calmette–Guérin-vaccinated children: how should we interpret the results? *European journal of pediatrics*. 2012;171(11):1625-32.
-

31. Musoke Mudido P, Guwatudde D, Nakakeeto M, Bukenya G, Nsamba D, Johnson J, et al. The effect of bacille Calmette-Guerin vaccination at birth on tuberculin skin test reactivity in Ugandan children. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 1999;3(10):891-5.
  32. Wang L, Turner M, Elwood R, Schulzer M, FitzGerald J. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax*. 2002;57(9):804-9.
-

## ANEXOS

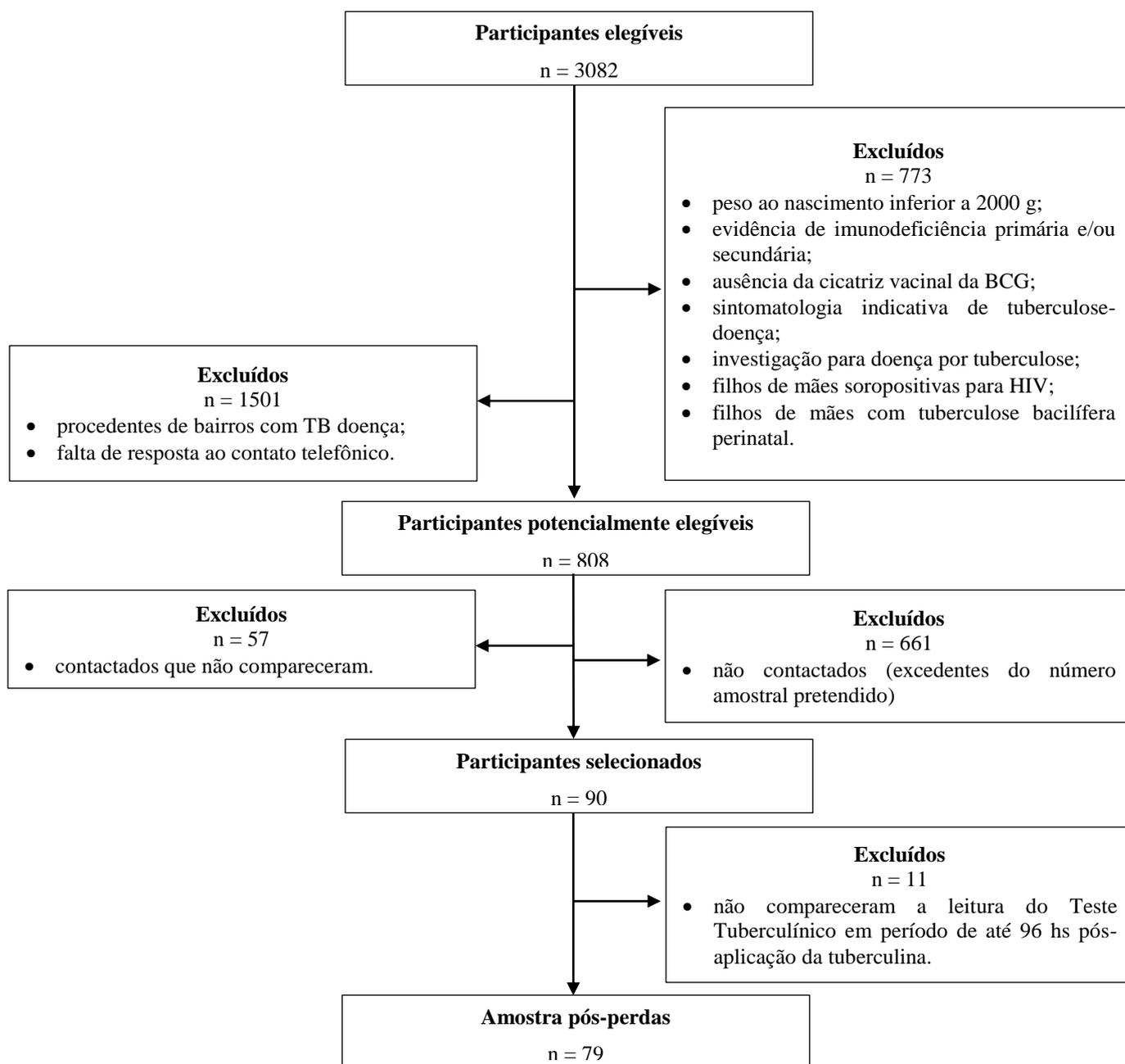
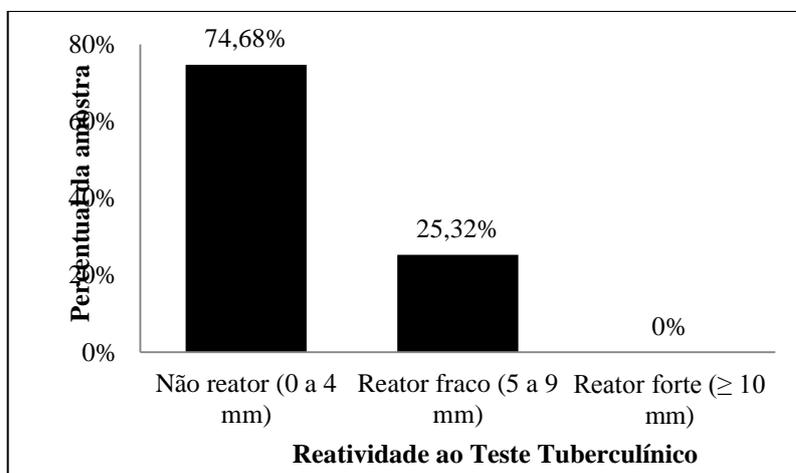


Figura 1. Fluxograma da amostra.

**Tabela 1.** Características dos pacientes analisados.

<b>Variável</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
Masculino	42	53,16
Feminino	37	46,84
<b>Idade</b>		
3 a 9 meses	37	46,83
10 a 18 meses	22	27,85
19 a 24 meses	20	25,32
<b>Raça/cor</b>		
Branca	72	91,14
Negra	3	3,80
Parda	4	5,06
Amarela	0	0,00
Indígena	0	0,00
<b>Renda familiar</b>		
Menos de 1 salário mínimo	3	3,80
De 1 a 2 salários mínimos	30	37,97
De 3 a 4 salários mínimos	30	37,97
5 ou mais salários mínimos	16	20,25
<b>Total</b>	<b>79</b>	<b>100,00</b>



**Figura 2.** Distribuição dos pacientes quanto à reatividade ao Teste Tuberculínico.

---

**Tabela 2.** Associação entre os grupos etários e o resultado no Teste Tuberculínico, considerando todos os pacientes analisados

<b>Grupo etário</b>	<b>n</b>	<b>Resultado no TT</b>		<b>p</b> (ANOVA)
		<b>Média</b>	<b>Desvio-padrão</b>	
<b>(I) 3 a 9 meses</b>	37	3,73	2,874	0,041
<b>(II) 10 a 18 meses</b>	22	2,41	2,482	
<b>(III) 19 a 24 meses</b>	20	2,10	1,917	
<b>Total</b>	<b>79</b>	<b>2,95</b>	<b>2,631</b>	

---