

Tuberculose infantil: estudo retrospectivo

Tuberculosis in childhood: retrospective study

Boaventura Antonio dos Santos¹, Milene Moehlecke², Iana Pires do Amaral³, Ricardo Holderbaum do Amaral³, Isabela Scatolin⁴, Tani Ranieri⁵, Bárbara Marina Simionato³, Tatiana Aline Berger⁶

Revista HCPA 2011;31(3):296-302

¹Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina (FAMED), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)²Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), FAMED, UFRGS³Curso de Medicina, FAMED, UFRGS⁴Setor de Pneumologia Pediátrica, HCPA⁵Núcleo de Vacinas, HCPA⁶Serviço de Medicina Interna, HCPA, FAMED, UFRGSContato:
Boaventura Antônio dos Santos
ba.santos@terra.com.br
Porto Alegre, RS, Brasil**Resumo****Introdução:** a tuberculose (TB) infantil permanece como uma das doenças mais prevalentes e preocupantes no mundo, sobretudo em nações em desenvolvimento, onde as taxas são ainda mais elevadas e os casos descritos subestimados pela dificuldade em se estabelecer um diagnóstico definitivo.**Objetivo:** descrever o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com TB infantil pulmonar e extrapulmonar.**Métodos:** foram avaliados retrospectivamente, através de questionário, pacientes com idade de até 15 anos, internados no Serviço de Pediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no período de janeiro de 2002 a setembro de 2007.**Resultados:** dos 52 pacientes incluídos, 63% apresentavam TB pulmonar. Das formas extrapulmonares, a meningoencefalite foi a mais prevalente (22%). Comorbidades foram detectadas em 31 (60%) pacientes, dos quais 15 (29%) apresentavam desnutrição grave, 9 (18%) HIV positivo e 7 (13%) pneumopatia crônica. Das manifestações clínicas, febre e tosse estavam presentes na maioria dos pacientes. O padrão radiológico predominante foi o de consolidação pulmonar (51%). A maioria dos pacientes referia história de contato com paciente bacilífero (64%).**Conclusão:** a TB pulmonar representa a principal forma de apresentação clínica da TB, sendo o diagnóstico feito de forma presuntiva na maioria dos casos. Os resultados do nosso estudo reforçam a importância da anamnese (história epidemiológica e vacinal) e achados clínicos e radiológicos para o diagnóstico de TB infantil. Tendo em vista que a TB em crianças é considerada um "evento sentinela", indicando recente transmissão a partir de um adulto infectado, além da maior gravidade da doença nesta população, torna-se imperativo uma maior ênfase na prevenção e diagnóstico precoces.**Palavras-chave:** tuberculose infantil; perfil clínico e epidemiológico; estudo retrospectivo**Abstract****Background:** tuberculosis (TB) in childhood remains one of the most prevalent and disturbing diseases worldwide. This is especially true in developing countries, where TB rates are even higher and the number of cases is underestimated because of the difficulty to establish definitive diagnosis.**Aim:** the present study was to describe the clinical and epidemiological profile of children with pulmonary and extrapulmonary TB.**Methods:** we used a questionnaire to retrospectively evaluate patients aged up to 15 years admitted to the Pediatric Unit of HCPA from January 2002 to September 2007.**Results:** of the 52 patients included in the study, 63% had pulmonary TB. Among the extrapulmonary forms, meningoencephalitis was the most prevalent (22%). Comorbidities were detected in 31 (60%) patients, and 15 (29%) of them had severe malnutrition, 9 (18%) were positive for HIV, and 7 (13%) had chronic lung disease. Among the clinical manifestations, fever and cough were present in most patients. The predominant radiological pattern was pulmonary consolidation (51%). Most patients reported a history of contact with contagious TB patients (64%).**Conclusion:** pulmonary TB is the main clinical presentation of TB, and most patients receive a presumptive diagnosis. Our results reinforce the importance of anamnesis (epidemiological and vaccination history) and clinical and radiological findings to establish the diagnosis of TB in childhood. Considering that TB in children is a "sentinel event", indicating recent transmission from an infected adult, and because of the greater severity of the disease in this population, it is crucial to emphasize prevention and early diagnosis.**Keywords:** tuberculosis in childhood; clinical and epidemiological profile; retrospective study

A tuberculose (TB), infecção causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), permanece como uma das doenças mais prevalentes no mundo, com uma estimativa de 8 milhões de novos casos a cada ano (1,2). Em 2007, foram notificados no Brasil 72.194 casos novos, correspondendo a uma incidência de 38/100.000 hab. Em relação à prevalência de TB infantil, definida como TB em crianças e adolescentes de até 15 anos, os dados epidemiológicos são escassos, particularmente em nações em desenvolvimento, onde as taxas são mais elevadas (3). Em muitos países em desenvolvimento, as crianças compreendem mais da metade da população acometida, sugerindo que os casos descritos de TB infantil estejam subestimados nessa faixa etária (4).

A maioria das crianças é infectada por contatos intradomiciliares, particularmente pelos pais ou cuidadores portadores de TB. Mesmo quando o adulto-índice é paucibacilífero, isto é, bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) negativo no escarro, a transmissão a crianças tem sido documentada em 30-40% (5).

A incidência de TB infantil varia de acordo com a faixa etária, raça e comorbidades (3). Um estudo brasileiro estimou uma incidência por faixa etária (/100.000 hab) de 11 casos em menores de 5 anos, 6 casos em crianças entre 5 a 9 anos e 26 em crianças entre 10 a 19 anos (6). Conforme estimativas do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), entre as crianças acometidas com idade inferior a 5 anos, 50% são hispânicas, 27% afro-americanas, 11% asiáticas e 9% brancas (7). Dentre as comorbidades, destaca-se a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), uma vez que crianças infectadas pelo HIV estão em risco elevado de desenvolver a forma progressiva da doença (8,9). Além disso, a TB pode ser subdiagnosticada nesta população, em vista da similaridade na apresentação clínica com outras infecções oportunistas, além da maior dificuldade em se confirmar o diagnóstico através de culturas.

Devido à dificuldade em se demonstrar o Mtb nos espécimes clínicos da criança, o diagnóstico da TB doença tem sido fundamentado em bases clínicas, epidemiológicas e radiológicas associado à interpretação do teste tuberculínico (TT), embora a confirmação do agente infeccioso deva ser feita sempre que possível (10). O TT e a radiografia de tórax estão indicados em toda criança com suspeita de TB. O aspecto mais comum na radiografia de tórax é o de adenomegalias, assim como opacidades persistentes e /ou atelectasias que não melhoram após o uso de antibióticos. Nos adolescentes, o padrão radiológico mais frequentemente assemelha-se ao encontrado em adultos (infiltrados apicais com ou sem cavitação e derrame pleural) (11).

Políticas formais e esforços para controle da TB infantil têm sido limitados, em parte, devido à falta de uma definição de caso padronizada e às dificuldades em se estabelecer um diagnóstico definitivo (12). Nesse sentido, na prática diária, sistemas de pontuação têm sido desenvolvidos a

fim de auxiliar o diagnóstico de TB em serviços de baixa complexidade, especialmente o ambulatorial (10,11). O sistema de escore preconizado no Brasil apresenta sensibilidade e especificidade elevadas para o diagnóstico de TB em crianças HIV negativas (13). A sensibilidade da pesquisa de BAAR é de 10-15% e a da cultura é de 30-50% para TB pulmonar (14,15). A broncoscopia, nestes casos, pode ser útil, embora o seu rendimento não seja superior à coleta de três amostras de lavado gástrico (LG) (16). A indução de escarro é um procedimento pouco invasivo e tem mostrado rendimento superior ao do LG (17).

Objetivos

Descrever o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com diagnóstico de TB infantil pulmonar e extrapulmonar notificados à Equipe de Controle Epidemiológico da Coordenadoria Geral de Vigilância em Saúde, no HCPA, no período de janeiro de 2002 a setembro de 2007.

Métodos

Foram retrospectivamente avaliados registros médicos de pacientes com idade igual ou inferior a 15 anos, internados no Serviço de Pediatria do HCPA com diagnóstico de TB pulmonar e/ou extrapulmonar (ganglionar, meníngea, disseminada/miliar, pleural, geniturinária, ocular, óssea e intestinal) no período de janeiro de 2002 a setembro de 2007. Foram considerados portadores de TB pulmonar aqueles pacientes que apresentassem um conjunto de dados indiretos compostos por história clínica, achados radiológicos, história epidemiológica de contato com adulto tuberculoso e interpretação do TT em relação à vacinação com bacilo *Calmette-Guérin* (BCG) ou através da comprovação bacteriológica (10). O diagnóstico de TB extrapulmonar foi confirmado através de espécimes com cultura positiva ou anatomopatológico compatível. As informações clínico-laboratoriais foram coletadas por meio de questionário contendo itens sobre história clínica, exames realizados durante a internação, estado vacinal, presença de comorbidades (diabete melito, doença pulmonar, neoplasia, HIV, desnutrição e insuficiência renal crônica) e história de contato prévio com adulto tuberculoso (Anexo 1). Foram considerados contatos todos os pacientes com história de convívio próximo com o caso-índice (18).

Análise estatística

As variáveis contínuas foram descritas como média \pm desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil e as variáveis categóricas expressas como número de casos e percentuais. As análises foram realizadas no programa *Statistical Package for the Social Science* (SPSS, versão 14.0 para Windows). Foi possível obter estimativas das variáveis estudadas com margens de erro absolutas variando de 7% a 15%, considerando um nível de significância de 0,05.

Resultados

As características demográficas, bem como a forma clínica de apresentação da TB infantil foram descritas na Tabela 1.

Tabela 1: Características demográficas e forma clínica dos casos de TB infantil, HCPA, RS, Brasil, 2002-2007.

Características	N (%)
Gênero	
Masculino	29 (56)
Feminino	23 (44)
Etnia	
Branco	34 (67)
Preto	16 (31)
Faixa etária	
< 2 anos	14 (27)
≥ 2 anos	37 (72)
Forma clínica	
TB pulmonar	32 (61)
TB extrapulmonar	22 (40)
Linfático	4 (8)
Meningoencefalite	10 (45)
Miliar	1 (4)
Outros	1 (4)
Comorbidades	
HIV positivo	9 (18)
Desnutrição	15 (29)
Pneumopatia	7 (13)

A média de idade dos 52 pacientes incluídos no estudo foi de $6,6 \pm 5,2$ anos, estando a maioria dos pacientes com idade acima de 2 anos (72,5%). A maioria dos pacientes incluídos era da raça branca (63%). O diagnóstico de TB pulmonar foi constatado na maioria dos pacientes, enquanto

a meningoencefalite representou a forma de apresentação extrapulmonar predominante (63 x 22%, respectivamente) (Tabela 1). Comorbidades foram detectadas em 61% (N=31) dos pacientes, dos quais 29% (N=15) apresentavam desnutrição grave, 18% (N=9) HIV e 13,5% (N=7) pneumopatia crônica.

Tabela 2: Sinais e sintomas presentes nos casos de TB pulmonar infantil, HCPA, RS, Brasil, 2002-2007.

Sintoma	N (%)
Febre	
< 2 semanas	28 (55)
> 2 semanas	15 (29)

continua

continuação

Sintoma	N (%)
Tosse	
< 2 semanas	12 (25)
> 2 semanas	16 (33)
Perda de peso	
sim	16 (44)
Sudorese	
sim	10 (26%)

Em relação ao quadro clínico, as manifestações de febre e tosse foram classificadas de acordo com a duração. Como demonstrado na Tabela 2, a febre estava presente na maioria dos pacientes (84%), sendo 55% das apresentações com menos de 2 semanas e 29% com mais de 2 semanas de duração. Dos vinte e oito (58%) pacientes que apresentaram tosse, 25% a manifestaram com menos de 2 semanas, enquanto a maioria (43%) não manifestou este sintoma.

A presença de sudorese noturna foi registrada somente em 24% (N=10) dos pacientes e a perda de peso em 44% (N=16) dos pacientes.

Dentre os pacientes com TB pulmonar, o padrão radiológico mais frequente foi de consolidação pulmonar (51,5%), seguido de derrame pleural (24%) e a associação de ambos em 15% dos casos. Adenopatias hilares estavam presentes em 3 pacientes (9%) (tabela 3).

Tabela 3: Padrão de alteração pulmonar radiológica nos casos de TB infantil, HCPA, RS, Brasil, 2002-2007.

Padrão radiológico	N (%)
Consolidação pulmonar	17 (51%)
Derrame pleural	8 (24%)
Consolidação + derrame pleural	5 (15%)
Adenomegalia hilar	3 (9%)

Em relação à história de contato com indivíduos com TB, 64% apresentaram história positiva, sendo a maioria contato intradomiciliar (figura 1). História vacinal com BCG foi confirmada em 57% (N=30) dos pacientes, dos quais 66% (N=20) realizaram a vacina há mais de 2 anos (figura 1).

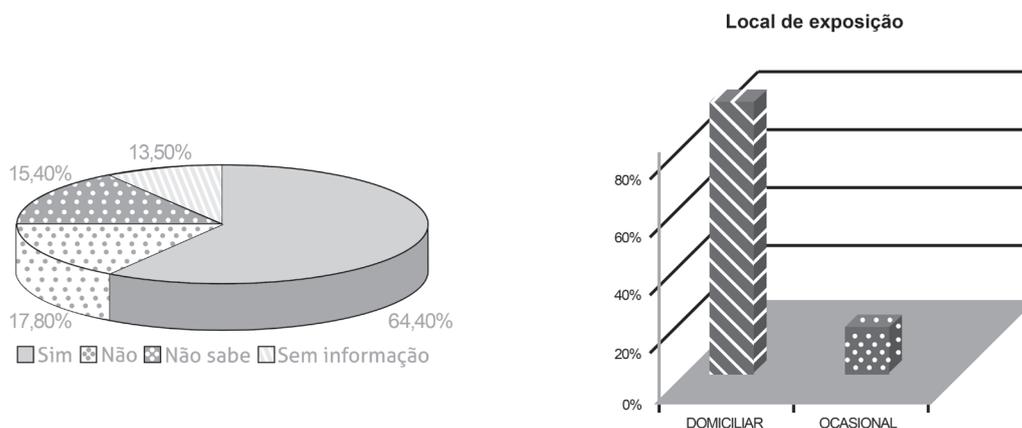


Figura 1: Situação de contato dos casos com TB infantil, HCPA, RS, Brasil, 2002-2007.

Dezenove pacientes possuíam vacinação com BCG e TT realizado. Dos pacientes vacinados há menos de 2 anos, 4 apresentaram TT acima de 10 mm e 5 foram considerados não reatores. Daqueles vacinados há mais de 2 anos, não houve diferença na frequência entre TT maior ou menor a 5 mm.

A pesquisa de BAAR no LG foi realizada em 56% (N=29) dos pacientes, sendo positiva em 11,5% (N=6). Desses, 5 pacientes apresentavam a forma pulmonar e um a forma miliar. Doze (23%) pacientes tiveram comprovação anatomopatológica.

Os pacientes com diagnóstico de meningoencefalite tiveram uma proporção maior de complicações, incluindo seqüela neurológica e óbito (22 e 20%, respectivamente).

Discussão

Dos 52 pacientes incluídos no estudo, a TB pulmonar foi a forma clínica predominante, seguida da meningoencefalite. De acordo com a literatura, os casos de TB infantil representam 15% da incidência total, havendo,

assim como em adultos, predomínio da forma pulmonar (6).

A presença de um conjunto de sintomas é de grande auxílio para o diagnóstico de TB. O achado clínico que chama atenção na maioria dos casos é a febre, habitualmente moderada, persistente por 15 dias ou mais e frequentemente vespertina (3). Outros sintomas comuns incluem irritabilidade, tosse, perda de peso e sudorese noturna; hemoptise é rara (3). Em nosso estudo, a presença de febre e tosse foram os sinais clínicos mais relevantes para o diagnóstico. A apresentação clínica da TB extrapulmonar depende do local acometido. As formas mais comuns de acometimento em crianças incluem sistema linfático e sistema nervoso central (19). No presente estudo, a meningoencefalite foi a forma predominante, seguida da linfática, correspondendo a 22 e 8%, respectivamente.

O diagnóstico de TB infantil fundamenta-se, sobretudo, em dados clínicos, epidemiológicos, história vacinal e TT

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

Figura 2: Diagnóstico de TB pulmonar em crianças e adolescentes negativos à baciloscopia.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de Recomendações para o controle da tuberculose no Brasil 2010. pts = pontos. Esta interpretação não se aplica a revacinados com BCG. Interpretação: Maior ou igual a 40 pts - Diagnóstico muito provável; 30 a 35 pts - Diagnóstico possível; Igual ou inferior a 35 pts - Diagnóstico pouco provável.

(quadro 1) (2).

Sendo que a forma pulmonar tipicamente apresenta-se paucibacilar e não cavitária, a confirmação bacteriológica é alcançada em apenas 30-40% dos casos. Além disso, a obtenção de escarro em crianças frequentemente é improdutiva, tendo em vista a necessidade de força e cooperação para produzir uma amostra de escarro adequada (20). Assim, o LG continua sendo o principal método de obtenção de material para cultura nesta população (21).

Os achados radiográficos sugestivos de TB pulmonar em crianças incluem adenomegalias hilares e/ou paratraqueais, pneumonias com qualquer aspecto radiológico, de evolução lenta, às vezes associadas a adenomegalias mediastínicas ou que cavitam durante a evolução e infiltrado nodular difuso (padrão miliar) (22). No presente estudo, 63% dos pacientes apresentaram alteração radiológica, sendo o padrão de consolidação pulmonar o mais frequente; em 15% esse achado foi associado a derrame pleural, possivelmente porque esse estudo teve como alvo pacientes hospitalizados, supostamente mais graves. É importante considerar que uma percentagem não desprezível de pacientes pode cursar com radiografia de tórax normal.

Uma abordagem inicial para o diagnóstico de TB infantil consiste em exame de escarro (expectorado ou induzido) para adolescentes e LG para crianças de até 5 anos. LG costuma ser o primeiro método para obtenção de material para baciloscopia e cultura em crianças jovens. Expectoração em crianças é difícil e de baixo rendimento (15% ou menos para baciloscopia e 30% ou menos para cultura) (20).

Em muitos casos de TB infantil, a confirmação laboratorial não é estabelecida (particularmente em crianças menores que 5 anos). Nestes casos, um diagnóstico presuntivo pode ser feito baseado na resposta clínica e radiográfica ao tratamento empírico. O diagnóstico é baseado na presença da tríade clássica: contato íntimo recente, TT positivo e achados sugestivos na radiografia de tórax ou exame físico.

O TT pode ser interpretado como sugestivo de infecção quando igual ou superior a 5 mm em crianças não vacinadas com BCG, crianças vacinadas há mais de 2 anos ou com qualquer condição imunodepressora (3). Em crianças vacinadas há menos de 2 anos, considera-se sugestivo de infecção um TT igual ou superior a 10 mm (3). Um estudo brasileiro mostrou que o TT teve utilidade mesmo em uma população com ampla cobertura vacinal pelo BCG, denotando sensibilidade de 86% e especificidade de 89% para o diagnóstico de TB (24). Um TT negativo não exclui a doença, uma vez que falsos negativos podem ocorrer em uma variedade de circunstâncias como, por exemplo, idade inferior a 6 meses, imunossupressão por doença ou medicação, imunização recente, entre outros (11). Como o TT não é capaz de distinguir doença de infecção latente por Mtb, tal teste deve ser interpretado no contexto clínico

em conjunto com a história de exposição (25). Até 40% das crianças imunocompetentes com TB confirmada por cultura têm TT negativo (17).

A presença de comorbidades na maioria dos pacientes com doença ativa (desnutrição grave, infecção pelo HIV e pneumopatia crônica) enfatiza o papel da imunidade no desencadeamento da infecção. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), é estimado que 8% dos casos de TB também apresentem coinfeção pelo HIV (1). Na amostra avaliada, o percentual mais elevado de pacientes HIV positivos provavelmente decorre do fato de ser o HCPA um hospital de referência no atendimento de crianças e adultos infectados pelo HIV. A infecção pelo HIV aumenta muito o risco de adoecimento por TB, mesmo em pacientes sob terapia antiretroviral. Pacientes HIV positivos têm menor rendimento da pesquisa de BAAR no escarro, devendo, portanto ser solicitados cultura, identificação e teste de sensibilidade.

Uma história de contato íntimo com adulto tuberculoso bacilífero (BAAR positivo no escarro) é um fator crítico no diagnóstico de TB infantil, sobretudo em menores de 5 anos. Em nosso estudo, foi demonstrado que a maioria dos pacientes apresentava história positiva para contato com adulto com TB, sobretudo contato intradomiciliar. Um estudo transversal descreveu que contato domiciliar com um adulto-índice tem maior valor diagnóstico que o TT positivo (11). Sant'Anna et al. também observaram que a história de contato é uma variável que deve ser cuidadosamente analisada, porque os pais e/ou responsáveis usualmente omitem tal informação durante a avaliação clínica pelo fato de a TB ainda ser uma doença estigmatizante (6).

Embora a OMS enfatize a eficácia da vacina BCG para prevenir as formas graves de TB na infância (TB miliar e meníngea), sua aplicação não evita outras formas de TB. Em nosso estudo, a maioria dos pacientes vacinados não desenvolveu TB meníngea ou miliar.

Na avaliação de uma criança com sintomas recorrentes de uma infecção não diagnosticada, deve-se incluir a TB no diagnóstico diferencial. Este diagnóstico, que na maioria das vezes é presuntivo, frequentemente necessita de tratamento imediato, pois a doença infantil denota maior gravidade quando comparada ao adulto (23).

Considerando-se a dificuldade em se estabelecer o diagnóstico de TB infantil, alguns sistemas de escores foram desenvolvidos nos últimos 30 anos com o objetivo de auxiliar no diagnóstico. No Brasil, o sistema de escore validado e adotado pelo Ministério da Saúde apresenta sensibilidade de 58% e especificidade de 98% para o diagnóstico de TB pulmonar, similares ao da pesquisa de BAAR no escarro de adultos com TB (13). Tal escore leva em consideração, além do quadro clínico-radiológico, o estado nutricional, história de contato com adulto tuberculoso e TT. Dessa forma, o diagnóstico de TB pulmonar é dado de acordo com uma pontuação: diagnóstico muito provável

se 40 pontos ou mais, permitindo iniciar o tratamento; diagnóstico possível se 30 a 35 pontos, e início do tratamento a critério clínico e diagnóstico pouco provável se abaixo de 25 pontos, devendo-se fazer diagnóstico diferencial com outras doenças pulmonares. Métodos complementares de diagnóstico podem ser empregados, como lavado gástrico, broncoscopia, escarro induzido, punções e métodos rápidos (23).

Uma possível limitação deste estudo está relacionada ao seu desenho clínico, tendo em vista basear-se em informações contidas em prontuários médicos. Outra possível limitação decorre da problemática em relação ao diagnóstico de TB infantil. Pelo fato de não haver um exame padrão-ouro estabelecido para esta faixa etária, muitos casos são subdiagnosticados ou diagnosticados como casos prováveis.

Em conclusão, os resultados do nosso estudo reforçam a importância da anamnese (história epidemiológica e vacinal) e achados clínicos, em detrimento de uma confirmação laboratorial, para o diagnóstico de TB infantil. Além disso, como mostrado em nosso estudo e de acordo com a literatura atual, torna-se clara a relevância do contato íntimo com adulto tuberculoso bacilífero como parte do processo diagnóstico, tendo-se em vista a forte associação entre ambos. Uma vez que a TB em crianças é considerada um "evento sentinela", indicando recente transmissão a partir de um adulto infectado, além da maior gravidade da doença nesta população, torna-se imperativo uma maior ênfase na prevenção e diagnóstico precoces. Medidas de prevenção de TB incluem intervenções para controle da infecção, pronta identificação e imunização rotineira na infância.

Referências

- World Health Organization. Global tuberculosis control. WHO Report. 2001. Geneva: World Health Organization. 2001:18-19.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de Recomendações para o controle da tuberculose no Brasil 2010.
- Powell DA, Hunt WG. Tuberculosis in children: an update. *Adv Pediatr*. 2006;53:279-322.
- Guidance for National Tuberculosis Programmes on the management of tuberculosis in children. Introduction and diagnosis of tuberculosis in children. Stop TB Partnership Childhood TB Subgroup World Health Organization *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(10):1091-7.
- Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselring AC, Obihara CC, Nelson LJ et al. The clinical epidemiology of childhood pulmonary tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy. *J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(3):278-85.
- Sant'Anna CC, Mourgues LV, Ferrero F, Balanzat AM. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children-an updated review of an old problem. *J Pediatr*. 2002;78 Suppl 2:S205-14.
- Reported Tuberculosis in the United States. 2007. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC, 2008.
- Kusner DJ. Mechanisms of mycobacterial persistence in tuberculosis. *Clin Immunol*. 2005;114(3):239-47.
- Long R, Gardam M. Tumour necrosis factor-alpha inhibitors and the reactivation of latent tuberculosis infection. *CMAJ*. 2003;168(9):1153-6.
- Sant'anna CC, Orfalais CT, March M de F, Conde MB. Evaluation of a proposed diagnostic scoring system for pulmonary tuberculosis in Brazilian children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(4):463-5
- Gie R. Diagnostic atlas of intrathoracic tuberculosis in children: A guide for low income countries. Paris: International Union against Tuberculosis and Lung Disease; 2003.
- Curr Opin Pediatr*. 2007;19(3):306-13.
- Orfalais CTS. Avaliação do sistema de pontuação preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil para o diagnóstico de tuberculose pulmonar na infância [dissertação]. Niterói: UFF; 2002.
- Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingle G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet*. 2005;365(9454):130-4.
- Alves R, Sant'Anna CC, March MF, Ormonde LR, Cruz KC, Gonçalves CM. Comprovação bacteriológica de tuberculose em crianças como validação de critérios diagnósticos. *Arq Bras Ped*. 1995;2(1):15-21
- Donato L, Helms P, Barats A, Lebris V. Bronchoscopy in childhood pulmonary tuberculosis. *Arch Pediatr*. 2005;12 Suppl 2:S127-31.
- Hatherill M, Hawkridge T, Zar HJ, Whitelaw A, Tameris M, Workman L, et al. Induced sputum or gastric lavage for community-based diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis? *Arch Dis Child*. 2009;94(3):195-201.
- Façonha MC, Gondim AMB, Salgueiro MF, Silveira BC, Rebouças LN, da Silveira B. Investigação de contatos de tuberculose em local de trabalho. *Bol Pneumol Sanit*. 2004; 12(3):159-61.
- Cruz AT, Starke JR. Clinical manifestations of tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev*. 2007;8(2):107-17.
- Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingle G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet*. 2005;365(9454):130-4.
- Starke, JR. Pediatric tuberculosis: time for a new approach. *Tuberculosis (Edinb)* 2003; 83:208.
- Gie RP, Beyers N, Schaaf HS, Goussard P. The challenge of diagnosing tuberculosis in children: a perspective from a high incidence area. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5 Suppl A:S147-9.
- Nelson LJ, Wells CD. Tuberculosis in children: considerations for children from developing countries. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2004;15(3):150-4.
- Powell DA, Hunt WG. Tuberculosis in children: an update. *Adv Pediatr* 2006;53:279-322.
- Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR Recomm Rep* 2000; 49(RR-6):1.

Recebido: 11/04/2011

Aceito: 10/06/2011