

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA SOCIAL**

**ESTUDO COMPARATIVO DA RESPOSTA IMUNE CELULAR EM
CRIANÇAS COM DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE ATIVA E
TUBERCULOSE LATENTE**

FERNANDA ALEIXO TEIXEIRA

**RIBEIRÃO PRETO
2023**

**ESTUDO COMPARATIVO DA RESPOSTA IMUNE CELULAR EM
CRIANÇAS COM DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE ATIVA E
TUBERCULOSE LATENTE**

FERNANDA ALEIXO TEIXEIRA

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Departamento de Medicina Social da Faculdade
de Medicina de Ribeirão Preto, sob supervisão
do orientador Antônio Ruffino Netto e da
coorientadora Jorgete Maria e Silva.

**RIBEIRÃO PRETO/SP
2023**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Teixeira, Fernanda Aleixo

Estudo comparativo da resposta imune celular em crianças com diagnóstico de tuberculose ativa e tuberculose latente – Ribeirão Preto, 2023. 80p.:il.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP.

Área de concentração: Saúde Pública.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Ruffino Netto

1. Tuberculose, 2. Tuberculose na infância; 3. *Mycobacterium tuberculosis*; 4. Imunidade.

TEIXEIRA, Fernanda Aleixo

Estudo comparativo da resposta imune celular em crianças com diagnóstico de tuberculose ativa e tuberculose latente

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências, Departamento de Medicina Social

Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD)

Aprovada em: ___/___/_____

Presidente

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Comissão Julgadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

1. DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha amada família, que sempre esteve ao meu lado com amor, apoio e compreensão. A vocês, que compartilharam das minhas alegrias e desafios ao longo desta jornada acadêmica, meu mais profundo agradecimento.

2. AGRADECIMENTOS

Nesses anos de mestrado, de muito estudo, esforço e empenho, gostaria de agradecer a algumas pessoas que me acompanharam e foram fundamentais para a realização de mais este sonho. Por isso, expresso aqui, através de palavras sinceras, um pouquinho da importância que elas tiveram, e ainda têm, nesta conquista e a minha sincera gratidão a todas elas.

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

Ao meu amado filho Raul, obrigada por resignificar minha vida. Aos meus pais Valdemar e Neusa, obrigada por desejarem sempre o melhor para mim, pelo esforço que fizeram para que eu pudesse superar cada obstáculo em meu caminho e chegar aqui e, principalmente, pelo amor imenso que vocês têm por mim. Ao meu marido Wagner, meu amor, melhor amigo e companheiro, obrigada pela compreensão, ao ser privado em muitos momentos da minha companhia e atenção, e pelo profundo apoio, me estimulando nos momentos mais difíceis. Aos meus sogros Wagner e Rita, que me acolheram como filha, e à minha cunhada Caroline, a quem considero como irmã, obrigada por estarem ao meu lado, me apoiando e torcendo por mim. À vocês, minha família, sou eternamente grata por tudo que sou, por tudo que consegui conquistar e pela felicidade que tenho.

Minha gratidão especial ao Prof. Dr. Antônio Ruffino Netto, meu orientador e, sobretudo, um grande professor e pesquisador. Obrigada por sua paciência e dedicação. O senhor é um grande exemplo e inspiração. Obrigada por me orientar e contribuir no meu processo de aprendizado e evolução.

Agradeço também à Prof. Dra. Jorgete Maria e Silva, minha co-orientadora e, sobretudo, querida e grande amiga, pela pessoa e profissional que é. Obrigada por sempre ter acreditado e depositado sua confiança em mim ao longo de todos esses anos de trabalho que se iniciaram ainda na residência médica. Sem sua orientação, apoio, confiança e amizade, não somente neste trabalho, mas em todo o caminho percorrido até aqui, nada disso seria possível.

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, obrigada pela oportunidade.

À Paula, secretária do programa de pós-graduação, obrigada pela disposição e por ter me auxiliado em diversos momentos.

À Luciana Rodrigues, biomédica do laboratório de imunologia infantil, obrigada pelo apoio nas coletas, preparo e armazenamento do material para dosagem das citocinas.

À Profa. Dra. Vanessa Carregaro Pereira, docente do departamento de bioquímica e imunologia, que mesmo em uma época tão conturbada, não poupou esforços para me ajudar e fazer com que a concretização desta dissertação fosse possível. Sem sua ajuda teria sido impossível tratar os dados desta pesquisa. Por isso, sou imensamente grata a você.

Ao Prof. Dr. Pérsio Roxo Junior, obrigada pela doação do material e também por seus ensinamentos que foram primordiais para a concretização de mais esta etapa.

À Carolina, cujo apoio foi fundamental neste árduo final da dissertação, compartilhando importantes conhecimentos comigo.

Aos professores que foram membros da banca de Qualificação e Defesa de Mestrado, lhes agradeço imensamente pelos conselhos, sugestões e interesse em contribuir para o desenvolvimento deste projeto.

Agradeço também aos pacientes que aceitaram participar do estudo, tornando possível a concretização deste projeto.

Por fim, o agradecimento mais importante: agradeço a Deus, a Nossa Senhora e ao meu Anjo da Guarda. Obrigada por estarem sempre comigo, me guiando, iluminando cada passo meu e me abençoando. Desde o início do mestrado passei por muitas provações como, o adoecimento de minha mãe (adenocarcinoma ductal moderadamente diferenciado com sítio primário no pâncreas, cirurgia de Whipple, quimioterapia e suas intercorrências), adoecimento de meu pai (flutter atrial, cardioversão, ablação, anticoagulação, abdome agudo com choque hipovolêmico), pandemia, mudança de cidade e locais de trabalho, mas também tive muitas alegrias como, a recuperação de meus pais, meu casamento, gestação, filho e a oportunidade de estar mais próxima e presente na vida de quem amo. Obrigada por me darem a fé e a força necessária para lutar e enfrentar todos os obstáculos, sem nunca desistir. Obrigada por todas as bênçãos derramadas sobre nós.

*O sucesso é a soma de
pequenos esforços repetidos
dia após dia.*

Robert Collier

Teixeira. F.A. **Estudo comparativo da resposta imune celular em crianças com diagnóstico de tuberculose ativa e tuberculose latente.** Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

3. RESUMO

A resposta imune desenvolvida pelo hospedeiro contra o *Mycobacterium tuberculosis* é considerada de natureza complexa e multifacetada. Esta interação bacilo-hospedeiro resulta, na maioria das vezes, em uma infecção latente assintomática, podendo ou não evoluir para a forma ativa da tuberculose (TB). O presente estudo objetivou comparar citocinas oriundas da resposta imune celular em crianças com tuberculose doença e tuberculose latente através do perfil plasmático de IL-6, IL-10, IFN-*gama*, TNF, por método ELISA. Trata-se de um estudo exploratório prospectivo, descritivo-analítico tipo transversal que comparou citocinas de crianças de 2 a 15 anos com tuberculose ativa e tuberculose latente em acompanhamento clínico no Ambulatório de Tuberculose Infantil do Centro de Saúde Escola de Ribeirão Preto. Os resultados obtidos neste estudo não mostraram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de tuberculose ativa e tuberculose latente. No entanto, observou-se um discreto aumento de IL-10, IFN-*gama* e TNF no grupo de tuberculose latente, e de IL-6 no grupo de pacientes com tuberculose ativa. Esses resultados destacam a importância de estudos adicionais para estimar os valores preditivos positivos e negativos desses biomarcadores e aprofundar a compreensão da resposta imunológica na tuberculose.

Palavras-chave: Tuberculose, tuberculose na infância, *Mycobacterium tuberculosis*, imunidade.

Teixeira, F.A. **Comparative study of cellular immune response in children diagnosed with active tuberculosis and latent tuberculosis.** Dissertation (Master's thesis) - Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

4. ABSTRACT

The immune response developed by the host against *Mycobacterium tuberculosis* is considered complex and multifaceted. This bacillus-host interaction results, in most cases, in an asymptomatic latent infection, which may or may not progress to the active form of tuberculosis (TB). The present study aimed to compare the cellular immune response in children with tuberculosis disease and latent tuberculosis through the plasmatic profile of cytokines IL-6, IL-10, IFN-gamma, TNF, by the ELISA method. This is a prospective exploratory, descriptive-analytical cross-sectional study that compared cytokines in children aged 2 to 15 years with active tuberculosis and latent tuberculosis in clinical follow-up at the Children's Tuberculosis Outpatient Clinic of the Centro de Saúde Escola de Ribeirão Preto. The results obtained in this study did not affect statistically significant differences between the active and latent tuberculosis groups. However, a slight increase in IL-10, IFN-gamma and TNF was observed in the group with latent tuberculosis, and in IL-6 in the group of patients with active tuberculosis. These results highlight the importance of further studies to estimate the positive and negative predictive values of these biomarkers and deepen the understanding of the immune response in tuberculosis.

Key words: Tuberculosis, childhood tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, immunity.

5. LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição dos participantes do grupo tuberculose doença e tuberculose latente segundo as variáveis sexo, percentil de peso por idade, compartilhamento de quarto com caso índice, tipo de contato com o caso índice e classificação econômica	24
Tabela 2. Distribuição dos participantes do grupo tuberculose doença e tuberculose latente segundo as variáveis idade, peso e tempo de exposição	25
Tabela 3. Distribuição dos participantes do grupo tuberculose doença e tuberculose latente segundo as variáveis tempo de exposição e ppd, comparando os grupos e estimando razões de prevalência das variáveis binárias de interesse	26
Tabela 4. Distribuição dos participantes do grupo tuberculose doença e tuberculose latente segundo as variáveis hemoglobina, leucócitos, segmentados, linfócitos, monócitos, eosinófilos, basófilos e plaquetas	27
Tabela 5. Distribuição dos participantes do grupo tuberculose doença e tuberculose latente segundo as variáveis hemoglobina, leucócitos, segmentados, linfócitos, monócitos, eosinófilos, basófilos e plaquetas	29
Tabela 6. Comparação dos grupos e estimação das razões de prevalência das variáveis binárias de interesse. Distribuição dos participantes do grupo tuberculose doença e tuberculose latente segundo as variáveis hemoglobina e série branca	30
Tabela 7. Distribuição dos participantes do grupo tuberculose doença e tuberculose latente segundo as variáveis IL-6, IL-10, IFN-gama, TNF.	32
Tabela 8. Distribuição Dos Participantes Dos Grupos Tuberculose Doença e Tuberculose Latente Segundo as Variáveis IFN-gama, TNF, IL-6 e IL-10	34

6. LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Diagnóstico da tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes com baciloscopia negativa ou TRM-TB não detectado 20

7. LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Frequência de casos novos de tuberculose e taxa de incidência (por 100 mil habitantes), segundo ano de diagnóstico, residentes no Município de Ribeirão Preto, 2006 a 2021. 3

Gráfico 2. Coeficiente de incidência de tuberculose (por 100 mil habitantes), segundo ano de diagnóstico, residentes no município de Ribeirão Preto e no Estado de São Paulo, 2006 a 2020. 4

Gráfico 3. Distribuição de casos novos de tuberculose, segundo ano de diagnóstico, sexo e razão de sexos, residentes no município de Ribeirão Preto, 2006 a 2021. 4

Gráfico 4. Distribuição percentual de casos novos de tuberculose, segundo escolaridade e ano de diagnóstico, residentes no município de Ribeirão Preto, 2006 a 2021. 5

Gráfico 5. Percentual dos casos novos de tuberculose, segundo faixa etária e ano de diagnóstico, residentes no município de Ribeirão Preto, 2008 a 2021. 5

Gráfico 6. Percentual dos casos novos de tuberculose, segundo raça e ano de diagnóstico, residentes no município de Ribeirão Preto, 2008 a 2021. 6

Gráfico 7. Percentual de casos novos de tuberculose, segundo local de descoberta e ano de diagnóstico, residentes no município de Ribeirão Preto, 2016 a 2021. 6

Gráfico 8. Proporção de coinfeção HIV-tuberculose em casos novos, segundo ano de diagnóstico, residentes no município de Ribeirão Preto, 2006 a 2021. 7

Gráfico 9. Proporção de casos novos de tuberculose testados para HIV, segundo ano de diagnóstico, residentes no município de Ribeirão Preto, 2006 a 2020. 7

Gráfico 10. Proporção de casos novos de tuberculose, segundo tipo de encerramento e ano de diagnóstico, residentes no município de Ribeirão Preto, 2006 a 2020. 8

Gráfico 11. Incidência de casos novos de tuberculose (por 100 mil habitantes), segundo classificação e ano de diagnóstico, residentes em Ribeirão Preto 2008 a 2021. 8

Gráfico 12. Taxa de mortalidade por tuberculose (por 100 mil habitantes), segundo ano de diagnóstico, residentes no município de Ribeirão Preto, 2006 a 2020. 9

8. LISTA DE ABREVIACÕES

TB	Tuberculose
OMS	Organização Mundial de Saúde
UBS	Unidade Básica de Saúde
TMR	Teste Molecular Rápido para TB
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
TBMDR	tuberculose multidroga resistente
IL	Interleucina
INF- <i>gama</i>	Interferon- <i>gama</i>
TNF	Fator de necrose tumoral
ELISA	Ensaio Imunoenzimático
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
HIV	Vírus da Imunodeficiência Adquirida
PT	Prova Tuberculínica
MS	Ministério da Saúde
TBD	Tuberculose doença
TBL	Tuberculose latente
DP	Desvio Padrão

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	i
AGRADECIMENTOS	ii
RESUMO	v
ABSTRACT	vi
LISTA DE TABELAS	vii
LISTA DE QUADROS	viii
LISTA DE GRÁFICOS	ix
LISTA DE ABREVIACÕES	x
1 INTRODUÇÃO	1
2 HIPÓTESE	13
3 OBJETIVOS	13
3.1 Objetivo principal	13
3.2 Objetivos secundários	13
4 MATERIAL E MÉTODOS	14
4.1 Aspectos éticos	14
4.2 Modelo de estudo	14
4.3 População de referência	14
4.4 População de estudo	14
4.5 Critérios de inclusão	14
4.6 Critérios de exclusão	15
4.7 Participantes	15
4.7.1 Grupo com tuberculose doença	15
4.7.2 Grupo com tuberculose latente	15
4.7.3 Local de estudo	15
4.8 Amostragem	16
4.9 Período de coleta e Procedimentos	16
4.9.1 Exames de sangue	17

		12
4.9.1.1	Hemograma	17
4.9.1.2	Dosagem de citocinas	17
4.9.2	Raio X de tórax	18
4.9.3	Triagem para identificar a presença de infecção pelo <i>M. tuberculosis</i>	18
4.9.4	Escore diagnóstico	19
4.9.5	Avaliação nutricional	21
4.9.6	Avaliação socioeconômica	21
4.9.7	Análise de prontuário médico	22
4.10	Instrumento da pesquisa:	22
4.11	Análise dos resultados	22
5	RESULTADOS	23
6	DISCUSSÃO	34
8	CONCLUSÃO	39
9	BIBLIOGRAFIA	40
	APÊNDICE 1	43
	APÊNDICE 2	46
	APÊNDICE 3	48
	APÊNDICE 4	50
	APÊNDICE 5	51
	ANEXO 1	63

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, que afeta principalmente os pulmões, mas pode manifestar-se de várias formas em diferentes órgãos. Descrito por Robert Koch em 1882, o bacilo de Koch é considerado uma das doenças mais antigas da humanidade, com evidências de sua presença em múmias egípcias datadas de aproximadamente 3.400 anos antes de Cristo (DONOGHUE, 2017).

Em 2023, a tuberculose continua sendo um dos maiores problemas de saúde pública mundial, com uma carga significativa de casos e óbitos. Estima-se que, em 2021, a TB tenha acometido cerca de 10,6 milhões de pessoas em todo o mundo, resultando em 1,6 milhão de óbitos. Entre os óbitos globais por tuberculose, 54% ocorreram em homens, 32% em mulheres e 14% em crianças (com menos de 15 anos). Além disso, a taxa de incidência de tuberculose aumentou em 3,6% entre 2020 e 2021 (WHO, 2022). Nas Américas, a TB continua sendo um desafio, com estimativas de que tenha afetado 291.000 pessoas em 2020, representando 3% da carga global da doença. No entanto, a pandemia de COVID-19 teve um impacto significativo na luta contra a tuberculose na região. Houve interrupção de serviços essenciais, levando a um aumento estimado de 3.000 mortes em 2020 em comparação com 2019 (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2021). Além disso, foram registrados cerca de 29.000 casos de coinfeção por HIV e TB na região (HORSBURGH JR; VON REYN; BARON, 2023; WHO, 2022).

No Brasil, a tuberculose ainda é um problema de saúde pública de grande magnitude. Em 2021, foram notificados 68.271 casos novos de TB, com um coeficiente de incidência de 32,0 casos por 100 mil habitantes. Entre esses casos, 3,0% ocorreram em crianças menores de 15 anos. É importante destacar que a tuberculose continua afetando desproporcionalmente as crianças menores de cinco anos, com 833 casos novos diagnosticados em 2021. Além disso, observa-se uma variação na forma clínica da doença nessa faixa etária, com 21,8% dos casos novos apresentando forma extrapulmonar em 2021. Em 2020, o Brasil foi um dos 16 países responsáveis por 93% da redução global nas notificações de tuberculose (TB). Essa diminuição pode ser atribuída aos impactos da pandemia de COVID-19 nos sistemas de saúde. No país, foram registrados 4.543 óbitos por TB em 2020, correspondendo a um coeficiente de mortalidade de 2,1 óbitos por 100 mil habitantes. Esse número segue a tendência observada nos últimos anos (“Epidemiological Report – Tuberculosis 2022”, [s.d.]).

A emergência da pandemia de COVID-19 levou a uma reorganização dos serviços de saúde em todo o mundo, revertendo anos de progresso no controle da TB, conforme apontado pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Além disso, a redução no número de pessoas diagnosticadas com tuberculose em 2020 e 2021 sugere um aumento no número de casos não diagnosticados e não tratados, resultando em mais óbitos por TB e transmissão comunitária da infecção. A pandemia teve um impacto desproporcional em crianças e adolescentes com TB, levando ao aumento da transmissão em seus lares devido à redução na vigilância ativa, menor acesso aos serviços de saúde e dificuldades no seguimento do tratamento (WHO, 2022).

Ribeirão Preto, município localizado no interior do Estado de São Paulo, possui uma população estimada de 720.116 habitantes em 2021, com uma extensa rede de serviços de saúde e educação. A atenção à saúde na cidade é organizada de forma hierarquizada, com unidades básicas de saúde (UBS), unidades distritais com pronto-atendimento, ambulatórios de especialidades e hospitais públicos, privados e filantrópicos. Todas as UBS podem realizar a busca ativa de sintomáticos respiratórios, com a realização do Teste Molecular Rápido para TB (TMR) e/ou solicitação de radiografia de tórax.

Apesar de ser considerada uma doença de atenção básica, em Ribeirão Preto, o tratamento e o acompanhamento dos pacientes com TB são realizados em ambulatórios especializados de infectologia. Após o diagnóstico confirmado de TB, o paciente é encaminhado para um desses ambulatórios, onde recebe acompanhamento médico e tratamento supervisionado, de acordo com as diretrizes do Programa Municipal de Controle da Tuberculose. Os ambulatórios estão localizados em cinco distritos de saúde: Centro de Referência José Roberto Campi, Centro de Referência Alexander Fleming, Centro de Referência em Especialidades Maria da Conceição (CRE-central), UBDS Castelo Branco e UBDS Sumarezinho. Os casos pediátricos são investigados e acompanhados no Centro de Referência em Especialidades Maria da Conceição (CRE-central) e no Centro de Saúde Escola Dr. Joel Domingos Machado (UBDS Sumarezinho), a partir do ano de 2009. Anterior a esta data os pacientes pediátricos eram referenciados para tratamento nos ambulatórios hospitalares da rede de Ribeirão Preto.

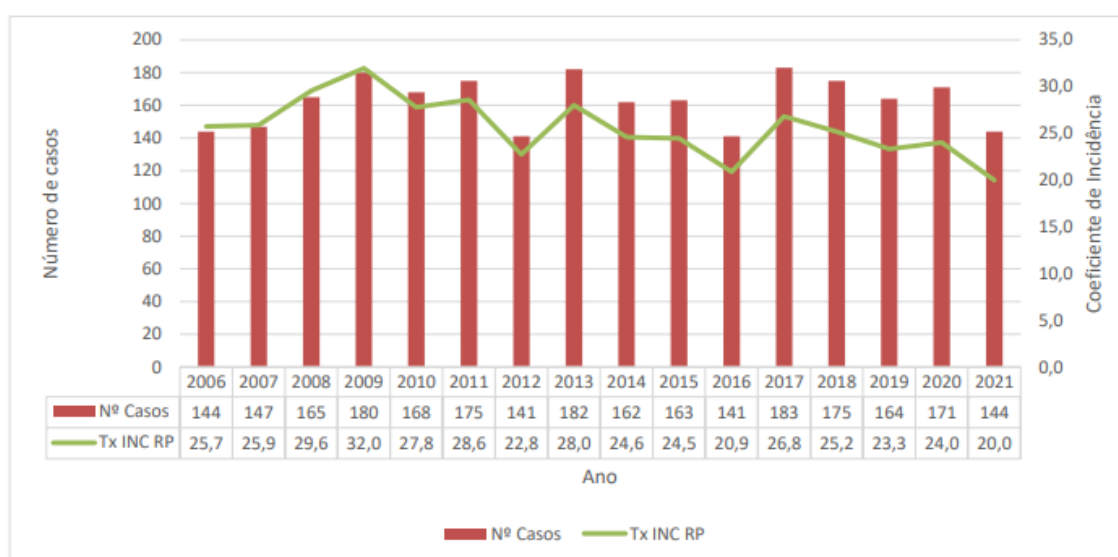
O Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP) é referência para pacientes com tuberculose multidroga resistente (TBMDR), infecções por outras micobactérias não tuberculosas (MNT), e outras complicações.

Todos os pacientes diagnosticados com TB recebem tratamento supervisionado pelas equipes dos ambulatórios. Além disso, são fornecidas cestas básicas durante o período de

tratamento, distribuição de leite para os pacientes mais carentes e vale-transporte para comparecer aos ambulatórios.

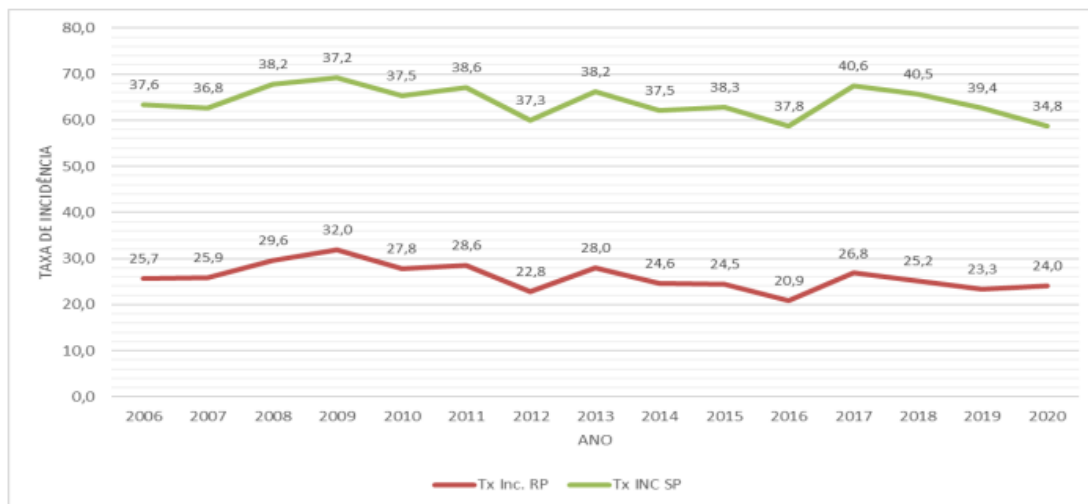
O Boletim Tuberculose da Prefeitura de Ribeirão Preto/SP apresenta gráficos que demonstram a situação da TB no município, incluindo o número de casos por ano, coeficientes de incidência por 100.000 habitantes, número de casos novos por sexo e razão de sexos, incidência de acordo com escolaridade, raça e local de descoberta, proporção de coinfeção HIV-TB, proporção de casos novos testados para HIV, tipo de encerramento, incidência por 100 mil habitantes segundo classificação e taxa de mortalidade por tuberculose por 100 mil habitantes (“Relatório Epidemiológico - Ribeirão Preto”, [s.d.]).

Gráfico 1. Frequência de casos novos de tuberculose e taxa de incidência (por 100 mil habitantes), segundo ano de diagnóstico, residentes no Município de Ribeirão Preto, 2006 a 2021.



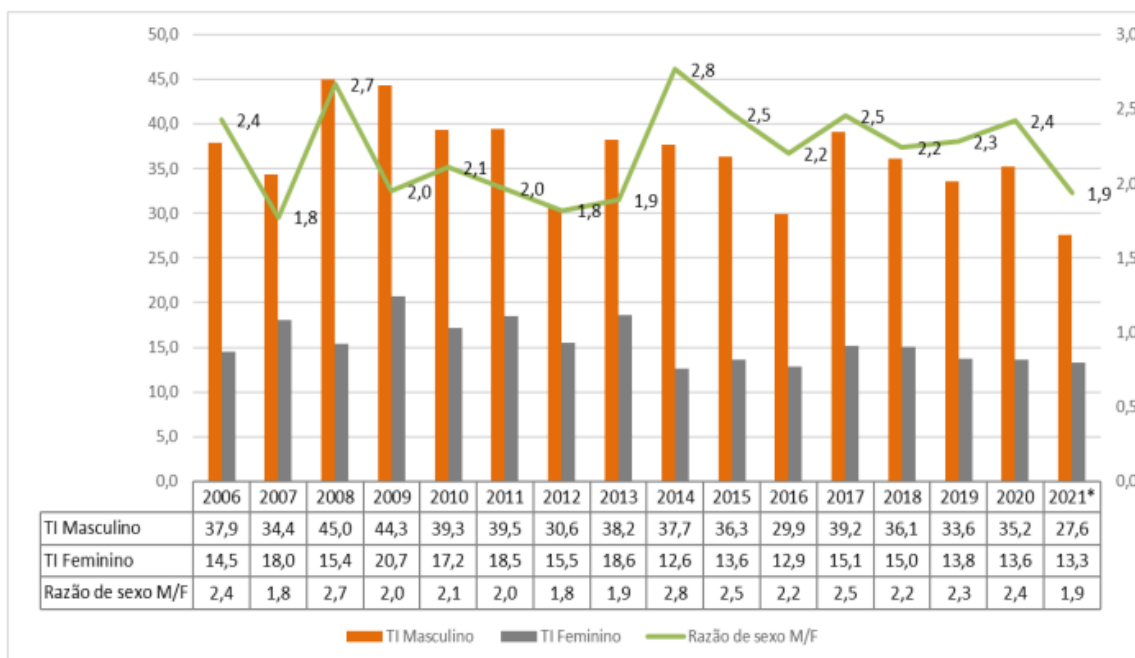
Fonte: TBWEB - Sistema de Informações de Tuberculose- Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Acesso 17/03/2022.

Gráfico 2. Coeficiente de incidência de tuberculose (por 100 mil habitantes), segundo ano de diagnóstico, residentes no município de Ribeirão Preto e no Estado de São Paulo, 2006 a 2020.



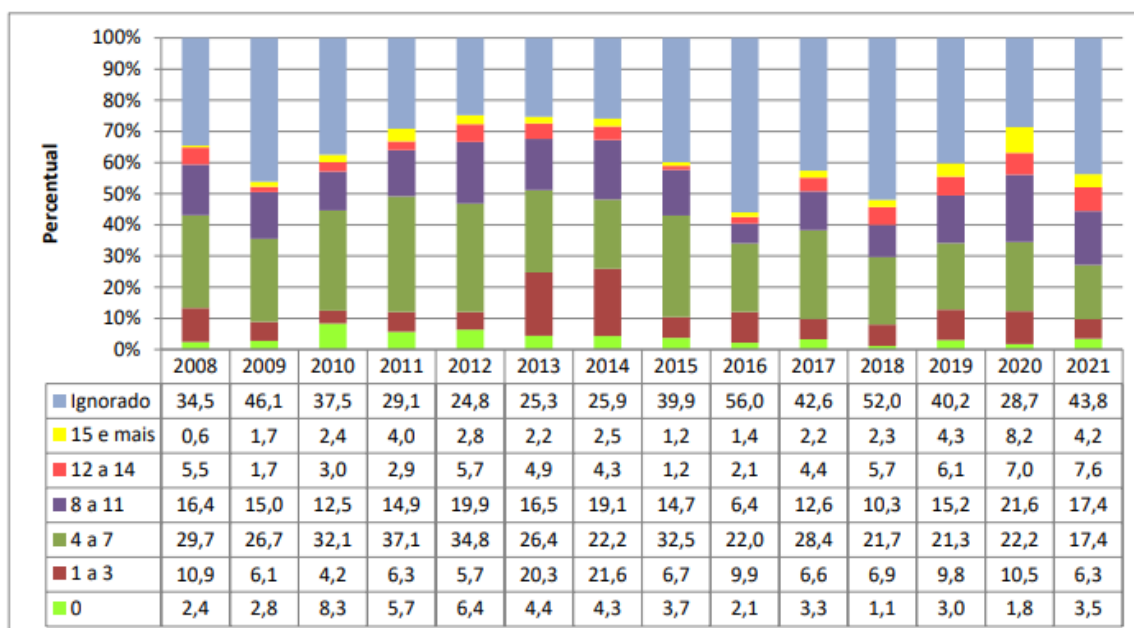
Fonte: TBWEB - Sistema de Informações de Tuberculose- Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Acesso 17/03/2022.

Gráfico 3. Distribuição de casos novos de tuberculose, segundo ano de diagnóstico, sexo e razão de sexos, residentes no município de Ribeirão Preto, 2006 a 2021.



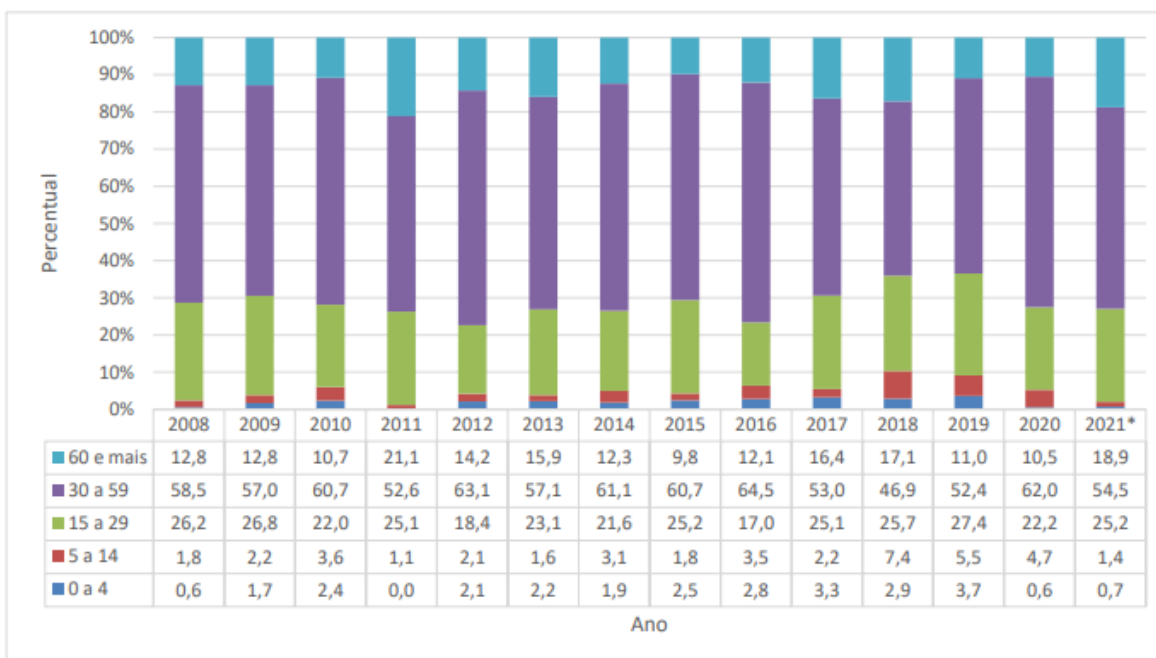
Fonte: TBWEB - Sistema de Informações de Tuberculose- Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Acesso 17/03/2022.

Gráfico 4. Distribuição percentual de casos novos de tuberculose, segundo escolaridade e ano de diagnóstico, residentes no município de Ribeirão Preto, 2006 a 2021.



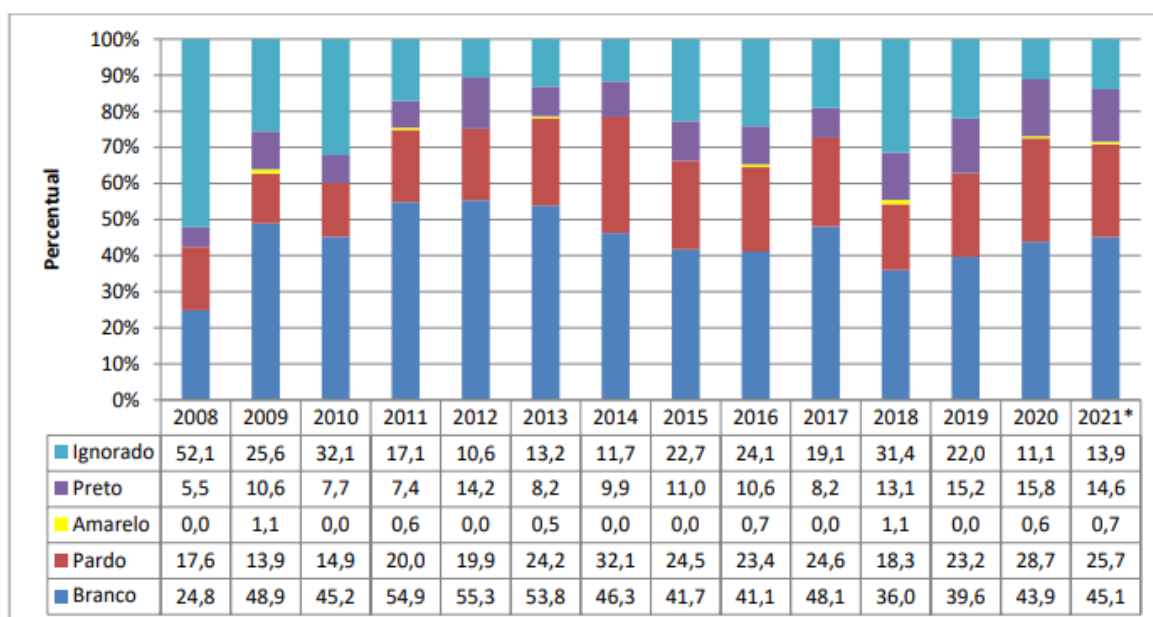
Fonte: TBWEB - Sistema de Informações de Tuberculose- Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac" Acesso 17/03/2022.

Gráfico 5. Percentual dos casos novos de tuberculose, segundo faixa etária e ano de diagnóstico, residentes no município de Ribeirão Preto, 2008 a 2021.



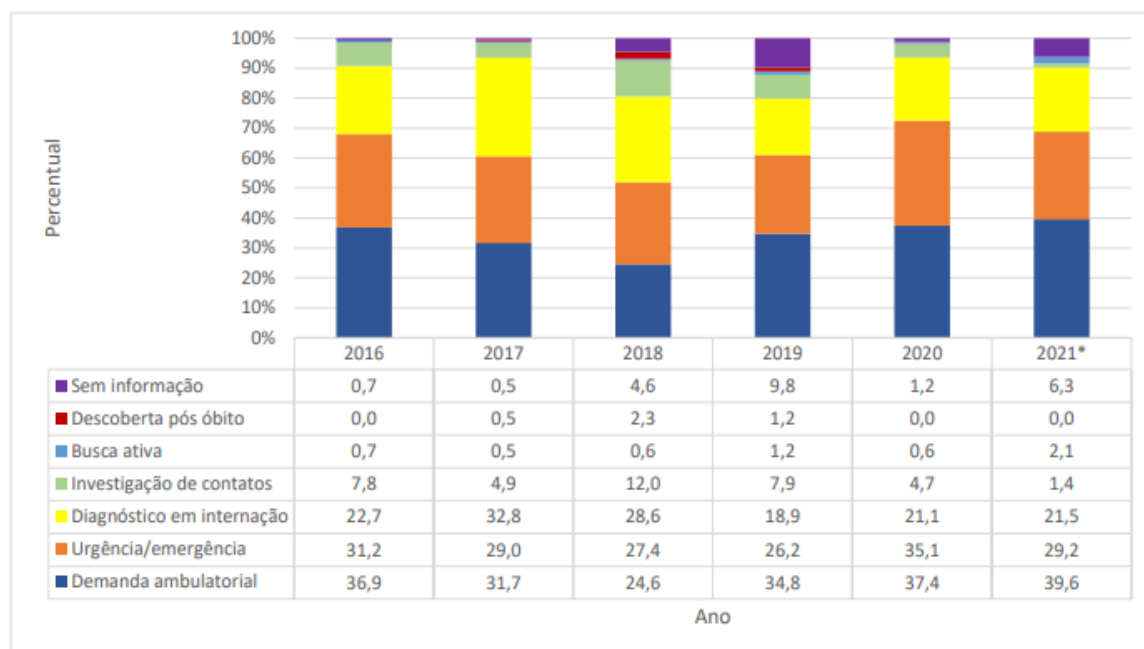
Fonte: TBWEB - Sistema de Informações de Tuberculose- Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac" Acesso 17/03/2022.

Gráfico 6. Percentual dos casos novos de tuberculose, segundo raça e ano de diagnóstico, residentes no município de Ribeirão Preto, 2008 a 2021.



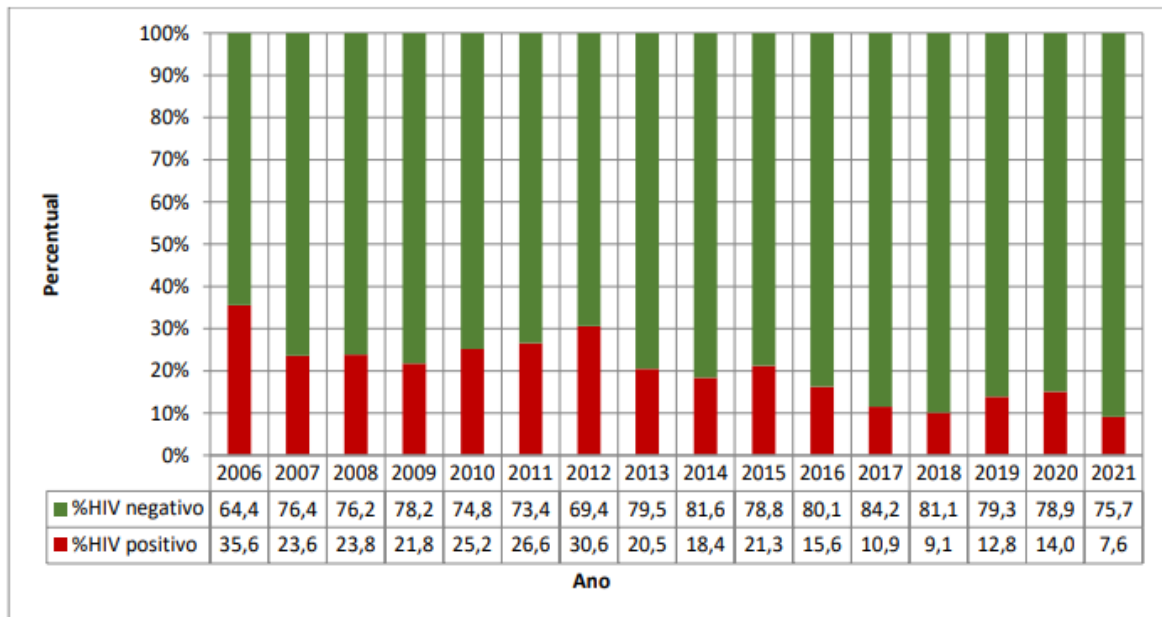
Fonte: TBWEB - Sistema de Informações de Tuberculose- Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac" Acesso 17/03/2022.

Gráfico 7. Percentual de casos novos de tuberculose, segundo local de descoberta e ano de diagnóstico, residentes no município de Ribeirão Preto, 2016 a 2021.



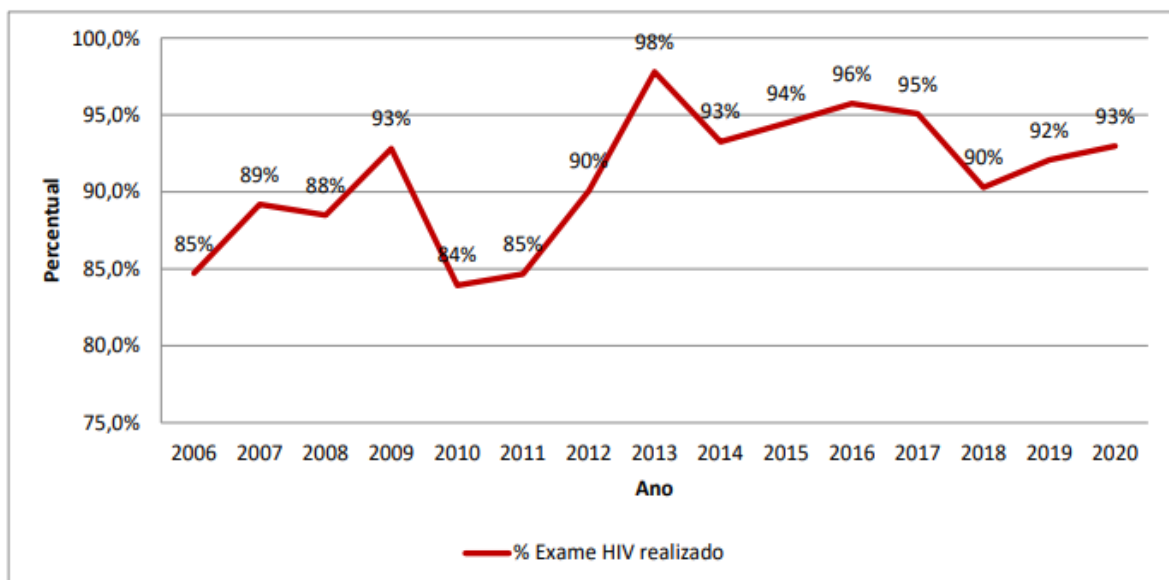
Fonte: TBWEB - Sistema de Informações de Tuberculose- Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac" Acesso 17/03/2022.

Gráfico 8. Proporção de coinfeção HIV-tuberculose em casos novos, segundo ano de diagnóstico, residentes no município de Ribeirão Preto, 2006 a 2021.



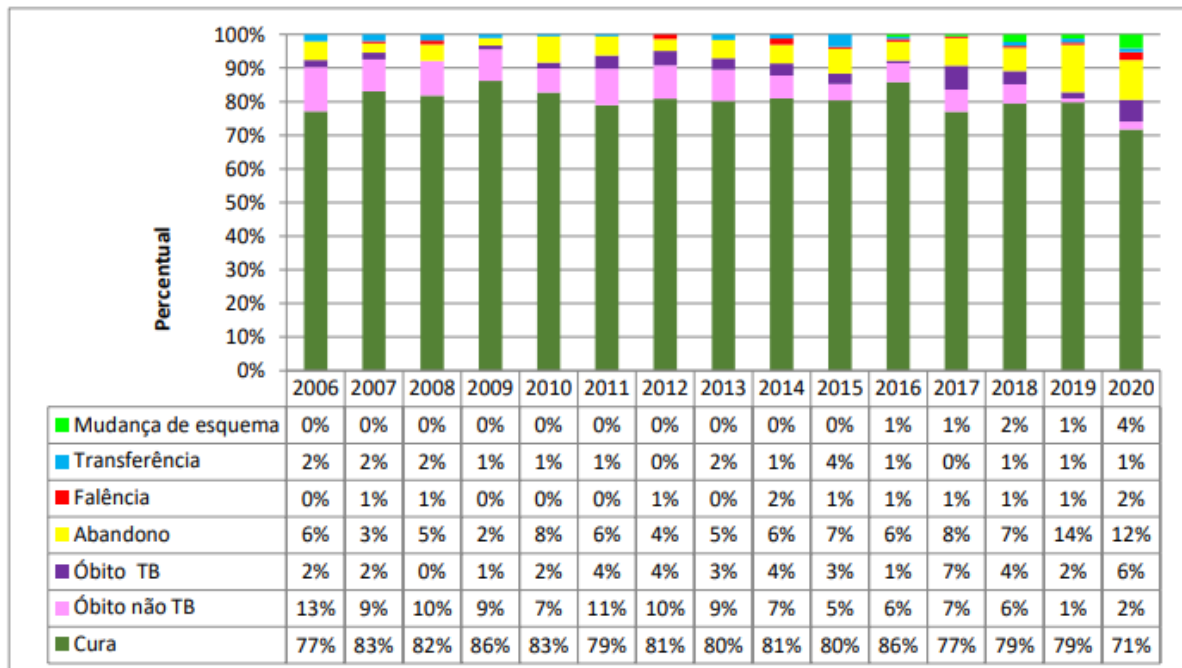
Fonte: TBWEB - Sistema de Informações de Tuberculose- Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac" Acesso 17/03/2022.

Gráfico 9. Proporção de casos novos de tuberculose testados para HIV, segundo ano de diagnóstico, residentes no município de Ribeirão Preto, 2006 a 2020.



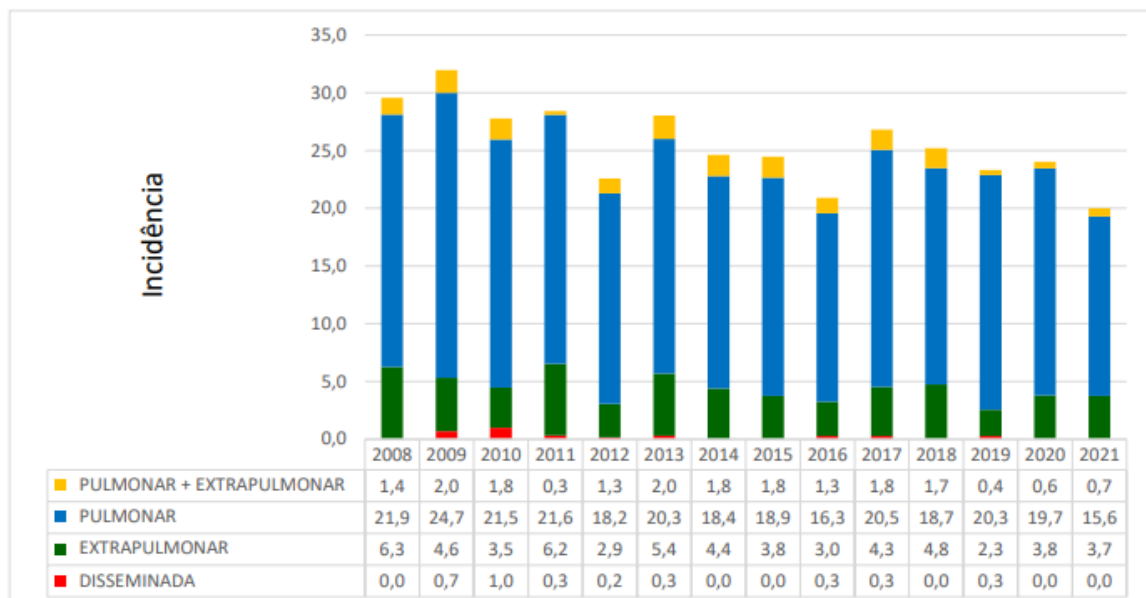
Fonte: TBWEB - Sistema de Informações de Tuberculose- Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac" Acesso 17/03/2022.

Gráfico 10. Proporção de casos novos de tuberculose, segundo tipo de encerramento e ano de diagnóstico, residentes no município de Ribeirão Preto, 2006 a 2020.



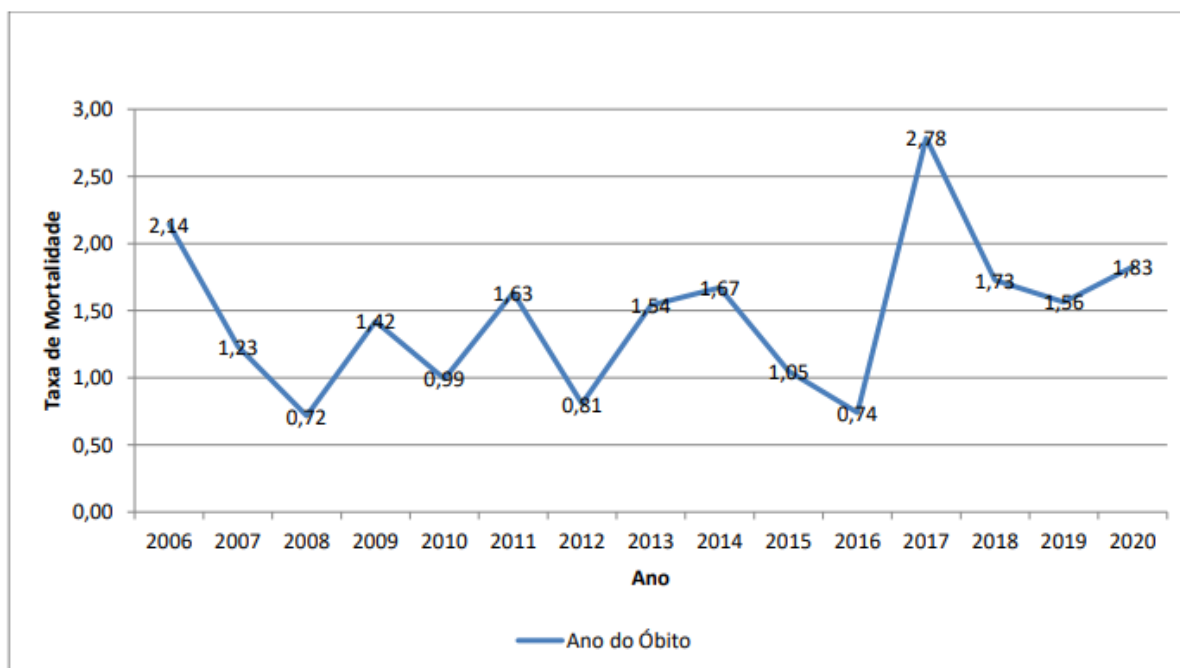
Fonte: TBWEB - Sistema de Informações de Tuberculose- Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac" Acesso 17/03/2022.

Gráfico 11. Incidência de casos novos de tuberculose (por 100 mil habitantes), segundo classificação e ano de diagnóstico, residentes em Ribeirão Preto 2008 a 2021.



Fonte: TBWEB - Sistema de Informações de Tuberculose- Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac" Acesso 17/03/2022.

Gráfico 12. Taxa de mortalidade por tuberculose (por 100 mil habitantes), segundo ano de diagnóstico, residentes no município de Ribeirão Preto, 2006 a 2020.



Fonte: TBWEB - Sistema de Informações de Tuberculose- Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac" Acesso 17/03/2022.

A tuberculose é transmitida por via aérea quando um paciente com a doença ativa tosse, espirra ou fala, liberando bacilos na secreção pulmonar. Esses bacilos são atomizados em pequenas gotículas que permanecem suspensas no ar. Essas partículas microscópicas, contendo de um a dois bacilos, podem ser inaladas por uma pessoa saudável. Após a evaporação, esses núcleos infecciosos podem ultrapassar os mecanismos de defesa do sistema respiratório e atingir os alvéolos, iniciando o processo patológico (VENÂNCIO; TUAN; NASCIMENTO, 2015).

Existem fatores que promovem uma intensa e complexa relação bacilo-hospedeiro e que podem culminar no desenvolvimento de três desfechos clínicos: clearance e controle da infecção na porta de entrada por meio de uma resposta imune inata eficaz, mesmo antes de iniciar a resposta imune adaptativa; estabelecimento de uma infecção latente por *M. tuberculosis* (ILTb), ou desenvolvimento da doença ativa (DONOGHUE, 2017). Em cerca de 95% dos indivíduos, o sistema imunológico consegue controlar a infecção primária, resultando em poucos ou nenhum sintoma. Em 5% dos casos, a infecção pode progredir para a forma primária da doença, que se manifesta clinicamente de maneira aguda e grave, com sintomas pulmonares, linfonodos intratorácicos e sistêmicos, e apresentações radiológicas de disseminação hematogênica, como micronódulos parenquimatosos. Essas formas são mais

comuns em pacientes imunocomprometidos, geralmente com outras comorbidades, ou em crianças menores de 2 anos devido à imaturidade relativa do sistema imunológico (PEREZ-VELEZ; MARAIS, 2012).

A imunidade na tuberculose é predominantemente mediada pelo sistema imunológico celular, especialmente pelos fagócitos mononucleares (macrófagos alveolares) e linfócitos T. As células T desempenham um papel essencial na formação de granulomas estáveis, interagindo com os fagócitos mononucleares e influenciando seu estado de diferenciação e ativação. O *Mycobacterium tuberculosis* permanece viável dentro dos granulomas, podendo persistir por décadas nas lesões, em uma forma latente, sem desencadear a doença. A imunossupressão, seja devido ao estado de saúde precário do indivíduo, infecção pelo HIV ou uso de drogas imunossupressoras, é a causa mais comum da multiplicação de bacilos contidos nos granulomas e reativação da tuberculose, resultando na forma pós-primária ou secundária da doença (reativação endógena). A doença também pode ocorrer por um novo contato, sendo chamada de doença por reinfeção (reativação exógena). A tuberculose secundária é a forma de apresentação mais comum em adolescentes e adultos (PEREZ-VELEZ; MARAIS, 2012).

A história natural da doença está intimamente relacionada aos determinantes biopsicossociais, imunogenética do hospedeiro e virulência do bacilo (COELHO FILHO; TAKENAMI; ARRUDA, 2013; PEDRAZZOLI et al., 2017). A história natural da tuberculose também nos mostra que a maioria dos indivíduos possui capacidade para elaborar respostas imunológicas contra o *Mycobacterium tuberculosis*, mas essas respostas são insuficientes para eliminar completamente o patógeno invasor. Nesse contexto, apenas de 10% a 30% dos indivíduos expostos ao bacilo se tornam infectados, e apenas de 5% a 10% desses desenvolvem a forma ativa da tuberculose (TEIXEIRA; ABRAMO; MUNK, 2007; VON REYN, 2022). A idade em que ocorre a infecção primária e o estado imunológico são as variáveis mais importantes para determinar o risco de progressão para a doença ativa (PEREZ-VELEZ; MARAIS, 2012). A probabilidade de uma infecção tuberculosa evoluir para a doença é influenciada pelas características do bacilo e pelos fatores imunológicos do organismo infectado. Rich, em 1951, formulou uma expressão matemática conhecida como Fórmula de Rich:

$$P = \frac{N \cdot V \cdot H}{R(n+a)}$$

Onde:

P = patogenicidade do processo
N = número de bacilos
V = virulência
H = reação de hipersensibilidade
Rn = resistência natural
Ra = resistência adquirida

Rich estabeleceu que a probabilidade de uma infecção tuberculosa evoluir para doença é diretamente proporcional ao número de bacilos infectantes, à sua virulência e à reação de hipersensibilidade que eles provocam, e inversamente proporcional à resistência natural e adquirida do organismo infectado. A resistência natural é determinada etnicamente, enquanto a resistência adquirida é resultado de uma infecção tuberculosa anterior, na qual o sistema imunológico se torna familiarizado com a estrutura antigênica do bacilo tuberculoso, permitindo uma resposta mais rápida e eficaz em uma infecção subsequente (CAMPOS, 2006; RICH, 1951).

Diversas questões emergem dessa discussão com o intuito de esclarecer os fenômenos envolvidos na imunologia da TB. Que eventos iniciais permitem o controle da infecção? Por que algumas pessoas são infectadas e outras não, mesmo quando expostas igualmente ao bacilo? O bacilo é capaz de modular a resposta do hospedeiro? Quais fatores contribuem para o estabelecimento da ILTB ou progressão para a doença ativa?

Diante do exposto, fica evidente que a resposta imune do hospedeiro contra o *Mycobacterium tuberculosis* é um processo complexo e multifacetado. No entanto, compreender a dinâmica da resposta imunológica em crianças expostas à tuberculose é de extrema importância para melhorar nosso conhecimento sobre a doença e desenvolver estratégias eficazes de prevenção e tratamento. Nesse contexto, o objetivo deste estudo é analisar a resposta imune celular em crianças expostas à tuberculose, dividindo-as em dois grupos distintos: tuberculose doença e tuberculose latente. Para alcançar esse objetivo, foram realizadas dosagens de citocinas envolvidas na imunidade contra a tuberculose.

Por tratar-se de um estudo exploratório, por não ter na literatura outros estudos semelhantes em pacientes pediátricos e pelas dosagens serem realizadas através de doação de material de sobras de pesquisa, foi possível dosar somente as citocinas IL-6, IL-10, IFN-gamma, TNF.

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória que atua regulando negativamente as vias envolvidas no processo de autofagia e contribui para a geração de linfócitos T CD4+ helper

17 (Th17) em condições inflamatórias, regulando e promovendo o equilíbrio entre Th17 e linfócitos T reguladores CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ (Treg) (ALVES; PRADO; TAKENAMI, 2022).

A IL-10 é uma citocina anti-inflamatória secretada por linfócitos T CD4⁺ helper 2 (Th2) e/ou linfócitos Treg que interagem diretamente com outras células por meio de moléculas inibitórias que estão presentes na superfície celular (ALVES; PRADO; TAKENAMI, 2022).

O TNF é uma das citocinas que durante o processo inflamatório aumentam a expressão das moléculas de adesão endotelial, promovendo a agregação de outras células inflamatórias ao endotélio ativado. Também ativam macrófagos e/ou DC, ajudando-os a controlar a replicação micobacteriana e inibem diretamente o crescimento intracelular do *M. tuberculosis*. Ademais, o TNF possui um papel crítico em relação à resposta do hospedeiro à infecção, pois influencia a migração de leucócitos até o foco infeccioso, promovendo a formação do granuloma capaz de conter a multiplicação e prevenir a disseminação do bacilo. Embora outras citocinas e quimiocinas influenciem o recrutamento de leucócitos, o TNF parece ter um papel preponderante na manutenção da integridade estrutural do granuloma (ALVES; PRADO; TAKENAMI, 2022).

O IFN- γ é uma citocina bem conhecida pela sua capacidade de ativar macrófagos, estimular a fagocitose, a maturação do fagossomo, a produção de intermediários reativos de oxigênio e nitrogênio, e a apresentação de antígenos, buscando eliminar ou restringir a multiplicação micobacteriana intracelular. É classicamente descrito na literatura como a citocina chave no controle da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Contudo, sua produção isolada não é suficiente para conferir proteção ao hospedeiro (ALVES; PRADO; TAKENAMI, 2022).

A análise dessas citocinas permitirá uma avaliação mais aprofundada da atividade imunológica relacionada à tuberculose, fornecendo percepções valiosas sobre os mecanismos de defesa do organismo contra o *Mycobacterium tuberculosis*. Além disso, essa abordagem pode auxiliar na identificação de possíveis biomarcadores que indiquem o desenvolvimento da doença ativa ou a permanência da forma latente da tuberculose. A compreensão da resposta imune nesse contexto específico das crianças expostas à tuberculose é crucial, pois essa faixa etária pode apresentar particularidades imunológicas e estar mais suscetível a diferentes desfechos da infecção. Com os resultados obtidos, será possível aprimorar a estratificação de risco, o diagnóstico precoce e a intervenção terapêutica mais adequada, contribuindo para a redução da morbidade e mortalidade associadas à tuberculose infantil.

Portanto, este estudo se justifica pela necessidade de aprofundar nosso conhecimento sobre a resposta imune celular na tuberculose em crianças, visando contribuir para a melhoria das abordagens de prevenção, diagnóstico e tratamento da doença. A identificação de biomarcadores e o entendimento dos mecanismos imunológicos envolvidos podem ter impacto significativo na saúde pública, fornecendo subsídios para estratégias mais efetivas de controle da tuberculose em populações pediátricas.

2 HIPÓTESE

Há diferença entre os níveis de citocinas nas pessoas com tuberculose doença e tuberculose latente.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

Comparar o perfil das citocinas IL-6, IL-10, IFN-*gama*, TNF decorrentes da resposta imune celular no plasma de crianças com tuberculose doença e tuberculose latente.

3.2 Objetivos secundários

- Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes selecionados;
- Comparar os grupos selecionados quanto ao tipo de exposição ao *M. tuberculosis*, intra ou extradomiciliar;
- Comparar os grupos selecionados quanto ao estado nutricional;
- Comparar os grupos selecionados quanto ao nível socioeconômico.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Aspectos éticos

O estudo foi avaliado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da USP - CSE/FMRP/USP (CEP) via plataforma Brasil sob número CAAE 69903618.9.0000.5414 e de acordo com a Resolução CNS n° 466/12.

Os participantes que se encaixaram nos critérios de elegibilidade, assinaram o Termo de Assentimento e os responsáveis pelos menores assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice IV e V) para participarem do estudo.

4.2 Modelo de estudo

Estudo exploratório, descritivo-analítico não experimental, tipo transversal que comparou citocinas de crianças de 2 a 15 anos com tuberculose ativa e tuberculose latente.

4.3 População de referência

Casos de tuberculose.

4.4 População de estudo

Casos de tuberculose em crianças de 2 a 15 anos em acompanhamento clínico no Centro de Saúde Escola de Ribeirão Preto.

4.5 Critérios de inclusão

Crianças de 2 a 15 anos que aceitaram participar do estudo através do Termo de Assentimento, autorizadas pelos responsáveis através do TCLE, de ambos os sexos, atendidas no ambulatório de tuberculose infantil do Centro de Saúde Escola de Ribeirão Preto no período de 2017 a 2022.

4.6 Critérios de exclusão

Pacientes HIV positivos. Estes foram encaminhados para avaliação e seguimento no ambulatório de Moléstias Infecciosas do HCFMRP-USP

4.7 Participantes

Os participantes foram divididos em 2 grupos: grupo com tuberculose doença e grupo com tuberculose latente.

4.7.1 GRUPO COM TUBERCULOSE DOENÇA

Foram considerados casos de tuberculose doença os pacientes que preencheram os critérios de confirmação de doença ativa, submetidos ao tratamento de doença com esquema tríplice ou quádruplo de medicações, ressaltando que neste grupo da tuberculose doença o sítio de infecção foi pulmonar e/ou pleural, não houve inclusão de tuberculose doença extrapulmonar:

- a) laboratoriais: escarro positivo, quando possível;
- b) prova tuberculínica positiva, foi utilizada a tuberculina PPD-RT23 (Tween 80), aplicando-se 0,1ml intradérmico na face anterior do antebraço direito ou esquerdo (seguindo as normas do Ministério da Saúde);
- c) RX tórax com alguma alteração na imagem radiológica em parênquima pulmonar;
- d) avaliação epidemiológica confirmando a história de contato, de até 2 anos anteriores, com caso de tuberculose doença;
- e) avaliação clínica;
- f) avaliação nutricional;
- g) em todos os casos foi utilizado o score de pontuação proposto pelo MS, para confirmação diagnóstica e indicação do tratamento.

4.7.2 GRUPO COM TUBERCULOSE LATENTE

Pacientes contactantes de tuberculose submetidos a toda investigação anterior sendo descartado a doença ativa e que apresentarem prova tuberculínica positiva. Chamamos de prova tuberculínica positiva enduração maior ou igual a 5mm (de acordo com os critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde).

4.7.3 LOCAL DE ESTUDO

O CSE Sumarezinho é referência para atendimento aos munícipes da região oeste de Ribeirão Preto para casos suspeitos ou confirmados de tuberculose. Tem aproximadamente uma população em torno de 200 mil habitantes, segundo projeção do IBGE para o ano de 2022. Conta com ambulatorios de especialidades, dentre eles, os de Moléstias Infecciosas que funciona de maneira integral, das 7 às 17 horas de segunda a sexta feira, com médicos infectologistas e outros profissionais da área da saúde para suporte ao atendimento e seguimento desses pacientes. A população de 0 a 15 anos, inclusive, com suspeita de tuberculose ou para investigação por serem contactantes de adultos em tratamento para tuberculose, são avaliadas pelo ambulatório de pneumologia infantil que atende todas as quartas feiras pela manhã. Participam deste ambulatório residentes do quarto e quinto ano da residência em especialidade da Pneumologia Infantil do HCFMRP-USP. Neste estudo não foram incluídos os pacientes pediátricos em seguimento no CRE Central de Ribeirão Preto, só os que fizeram diagnóstico e seguimento no CSE Sumarezinho.

4.8 Amostragem

Por tratar-se de um estudo exploratório inicial, não foi possível estimar com precisão o tamanho amostral. Por isso, optou-se por empregar uma amostra de conveniência, incluindo os primeiros pacientes que demandaram o serviço.

4.9 Período de coleta e Procedimentos

A coleta do estudo foi realizada de junho de 2018 a agosto de 2022.

Todos os participantes foram submetidos:

- a) Coleta de sangue para avaliação hematológica e dosagem de citocinas
- b) RX tórax
- c) Triagem para identificar a presença de infecção pelo *M. tuberculosis*
- d) Escore diagnóstico
- e) Avaliação nutricional
- f) Avaliação socioeconômica
- g) Análise de prontuário médico

4.9.1 EXAMES DE SANGUE

A coleta de sangue para dosagem de citocinas do grupo tuberculose doença e tuberculose latente foi realizada no momento da coleta do hemograma realizada pela equipe do CSE Cuiabá.

Além da amostra de sangue para realização do hemograma, foram coletados mais 2 mL de sangue periférico dos pacientes para avaliação das seguintes citocinas no plasma: IL-6, IL-10, IFN-gamma, TNF.

4.9.1.1 Hemograma

O hemograma foi realizado pelos laboratórios de apoio do município de Ribeirão Preto seguindo o fluxo do ambulatório. Foram avaliadas e comparadas (entre os grupos de tuberculose doença ativa e doença latente) as dosagens das células da série branca dos hemogramas, assim como as da série vermelha

4.9.1.2 Dosagem de citocinas

As dosagens das citocinas foram realizadas no laboratório de Imunoparasitologia sob supervisão de docente do Departamento de Bioquímica e Imunologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – FMRP USP.

Para detecção das citocinas, no momento da coleta de rotina do hemograma, foi adicionada 1 amostra coletada em tubo de tampa amarela - 4mL/tubo. Após a coleta, a amostra foi armazenada em térmica com gelo e encaminhada ao laboratório de imunologia infantil, onde o sangue foi centrifugado a 4°C, 3.000rpm, por 10 min. Obteve-se, a partir dessa amostra, o plasma de cada paciente, que foi armazenado a -70°C. Posteriormente, as citocinas descritas foram mensuradas pelo ensaio de ELISA *sandwich* (kit Duoset R&D Systems, Minneapolis-MN, USA), utilizando placas de alta afinidade, de acordo com as recomendações do fabricante. Vide protocolo de coleta no Apêndice 4.

4.9.2 RAIOS X DE TÓRAX

O exame radiográfico do tórax foi solicitado em todas as crianças pois é de fundamental importância no diagnóstico da doença. Pode estar alterado antes mesmo do aparecimento dos sintomas clínicos, apesar da sua normalidade não excluir o diagnóstico. É útil também no seguimento terapêutico e na avaliação de complicações. Entretanto, a interpretação dos seus achados depende da habilidade do examinador e os achados em crianças imunossuprimidas podem ser ainda mais atípicos (PEREZ-VELEZ; MARAIS, 2012). Deve ser realizado em posição pósterio-anterior (PA) e perfil e, na maioria das vezes, seu resultado não requer complementação com exames mais sensíveis como a tomografia. Os achados radiográficos mais sugestivos da TB pulmonar em crianças são pneumonias com qualquer aspecto radiológico, de evolução lenta, às vezes associadas à adenomegalias hilares e/ou paratraqueais (gânglios mediastínicos aumentados de volume) ou que cavitam durante a evolução e infiltrado nodular difuso (padrão miliar). Em adolescentes, os aspectos mais encontrados são infiltrados e condensações nos terços superiores dos pulmões e escavações. Correspondem ao padrão radiológico da tuberculose tipo adulto (SANT'ANNA, 2017).

4.9.3 TRIAGEM PARA IDENTIFICAR A PRESENÇA DE INFECÇÃO PELO *M. TUBERCULOSIS*

A prova tuberculínica (PT) deve ser interpretada como sugestiva de infecção por *M. tuberculosis*, independentemente do tempo de vacinação pela BCG. Considerar positivo quando \geq a 5mm e negativa quando $<$ a 5 mm (CAMPOS, 2006).

O efeito da BCG sobre o resultado da prova tuberculínica reduz com o passar do tempo, principalmente se a BCG foi feita antes de um ano de idade, realidade da população brasileira (FARHAT et al., 2006; MENZIES; VISSANDJEE; AMYOT, 1992).

Outro teste empregado para detectar a infecção pelo *M. tuberculosis* é a dosagem sanguínea de interferon *gama* (denominados IGRAs). Assim como a PT, também não é capaz de distinguir entre infecção e doença, mas tem uma ótima especificidade, geralmente não reagindo com outras micobactérias. Os IGRAs, no entanto, têm custo elevado e seus resultados são incertos em menores de 5 anos de idade (CHEN et al., 2011).

4.9.4 ESCORE DIAGNÓSTICO

Considerando as singularidades do diagnóstico de TB na criança, o MS recomenda que o diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças e em adolescentes (negativos à baciloscopia ou TRM-TB não detectado) seja realizado com base no sistema de pontuação ou escore, validado em nosso meio (Quadro 1). Esse sistema valoriza dados clínicos, radiológicos e epidemiológicos e não envolve a confirmação bacteriológica, sabidamente difícil na infância.

O escore brasileiro é o que apresenta mais estudos de validação com consistentes sensibilidades e especificidades como sistema de apoio ao diagnóstico de TB pulmonar na infância em relação a outros escores existentes (PEARCE et al., 2012; SANT'ANNA et al., 2006).

A utilização do escore propicia diagnóstico e intervenção terapêutica precoces mesmo em unidades básicas de saúde, sem a necessidade de exames complementares mais sofisticados e/ou profissionais especializados.

Quadro 1. Diagnóstico da tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes com baciloscopia negativa ou TRM-TB não detectado

QUADRO CLÍNICO-RADIOLÓGICO		CONTATO DE ADULTO COM TUBERCULOSE	PROVA TUBERCULÍNICA	ESTADO NUTRICIONAL
Febre ou sintomas como tosse, adinamia, expectoração, emagrecimento, sudorese por 2 semanas ou mais	Adenomegalia hilar ou padrão miliar e/ou Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) inalterado por 2 semanas ou mais e/ou Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) por 2 semanas ou mais, evoluindo com piora ou sem melhora com antibióticos para germes comuns	Próximo, nos últimos 2 anos	PT entre 5-9mm 5 pontos PT ≥10mm	Desnutrição grave (peso < percentil 10)
15 pontos	15 pontos	10 pontos	10 pontos	5 pontos
Assintomático ou com sintomas há menos de 2 semanas	Condensação ou infiltrado de qualquer tipo por menos de 2 semanas	Ocasional ou negativo	PT < 5 mm	Peso ≥ percentil 10
0 ponto	5 pontos			
Infecção respiratória com melhora após uso de antibióticos para germes comuns ou sem antibióticos	Radiografia normal			
- 10 pontos	- 5 pontos	0 ponto	0 ponto	0 ponto

INTERPRETAÇÃO

≥ 40 pontos (diagnóstico muito provável) → recomenda-se iniciar o tratamento da tuberculose.

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

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

Fonte: Adaptado de Sant' Anna CC et al., 2006.

Observações:

1. Na impossibilidade de realizar a prova tuberculínica, recomenda-se empregar o sistema de pontuação e, caso este não permita o diagnóstico da tuberculose pulmonar, o caso deve ser individualizado e, se oportuno, enviado a serviço de referência.
2. Crianças com suspeita de tuberculose, muitas vezes, após reavaliações, repetição dos exames e terapêuticas empíricas para germes comuns ou quadros alérgicos, se investigados por pediatras ou médicos treinados em unidades de referência, podem ter tal diagnóstico afastado (ROSSONI, 2015).

4.9.5 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

Na primeira consulta, todos pacientes foram pesados. Como não havia medida de altura de todos os pacientes, optou-se pela utilização dos percentis de peso para a idade e sexo, segundo o CDC.

Percentis de peso para a idade, segundo o CDC, para meninos (2 a 20 anos)

Percentis de peso para a idade, segundo o CDC, para meninas (2 a 20 anos)

4.9.6 Avaliação socioeconômica

Para avaliação socioeconômica foi utilizado o Critério de Classificação Econômica Brasil - <https://www.abep.org/criterio-brasil>.

O Critério de Classificação Econômica Brasil, enfatiza sua função de estimar o poder de compra das pessoas e famílias urbanas, abandonando a pretensão de classificar a população em termos de “classes sociais”: A, B1, B2, C1, C2, D - E.

A metodologia de desenvolvimento do Critério Brasil que entrou em vigor no início de 2015 está descrita no livro Estratificação Socioeconômica e Consumo no Brasil dos professores Wagner Kamakura (Rice University) e José Afonso Mazzon (FEA /USP), baseado na Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) do IBGE.

O "ABEP simplificado", representado por um classificador composto por 15 variáveis, desenvolvido para uso específico em locais com dificuldade ou sem acesso à internet - o que impossibilitaria o emprego dos classificadores de verossimilhança condicional e bayesiano adaptável. Ressalte-se que esse classificador simplificado apresenta uma forte limitação: não leva em consideração, na classificação socioeconômica, a região geográfica em que reside a família, o tipo de domicílio e a composição familiar, sendo a classificação única para o Brasil como um todo.

Como este estudo pretende suprir a lacuna de avaliação da *performance* comparativa desses cinco classificadores, é importante estabelecer a distinção entre esse conceito e o de critério de classificação. Critério de classificação socioeconômica atenta para quatro características: base teórica emulada (renda corrente ou renda permanente); técnica estatística empregada na modelagem; definição do número de estratos e limites que separam uma classe socioeconômica de outra. O termo classificador socioeconômico refere-se especificamente a

um algoritmo estatístico que possibilita classificar um domicílio em um dos estratos socioeconômicos definidos por cada critério.

4.9.7 ANÁLISE DE PRONTUÁRIO MÉDICO

A análise de prontuário foi realizada para obtenção das variáveis sexo, idade, peso, tipo de contato com caso índice, riscos epidemiológicos do caso índice, tempo de exposição até início do tratamento do caso índice.

4.10 Instrumento da pesquisa:

Foram incluídos no estudo dados apresentados nos formulários apresentados nos Apêndices 1 e 2.

4.11 Análise dos resultados

Inicialmente os dados foram descritos através de frequências absolutas e percentuais (variáveis qualitativas) e por meio de medidas como média, desvio-padrão, mínimo, mediana e máximo (variáveis quantitativas).

As comparações entre os grupos quanto às variáveis quantitativas foram feitas através do teste de Mann-Whitney, técnica não paramétrica que permite a comparação de dois grupos independentes sem que haja suposições quanto à distribuição dos dados. Já a associação entre os grupos e as variáveis qualitativas foi analisada por meio do teste exato de Fisher.

Para comparar os grupos quanto às variáveis binárias de interesse e, conseqüentemente, estimar a razão de prevalência (RP) foi utilizado o modelo de regressão log-binominal (SKOV et al., 1998) ou regressão de Poisson com variância robusta (ZOU, 2004). Todas as análises foram realizadas utilizando o software SAS 9.4. Para todas as análises adotou-se um nível de significância de 5%.

5 RESULTADOS

Os participantes do estudo foram divididos em dois grupos: tuberculose doença (TBD) e tuberculose latente (TBL). A distribuição dos participantes de acordo com o sexo, percentil de peso por idade, dormir no mesmo quarto que o caso índice, tipo de contato com o caso índice e classificação econômica pode ser visualizada na Tabela 1.

No grupo TBD, observou-se que 57,14% dos participantes eram do sexo masculino, enquanto no grupo TBL, 61,54% eram do sexo masculino. Quanto ao percentil de peso por idade, a maioria dos participantes em ambos os grupos apresentou peso dentro da faixa considerada normal, com 85,71% no grupo TBD e 76,92% no grupo TBL. Em relação ao contato com o caso índice, a maioria dos participantes de ambos os grupos não dormia no mesmo quarto que o caso índice, sendo 83,33% no grupo TBD e 46,15% no grupo TBL. Na classificação econômica, observou-se uma distribuição variada nos dois grupos, com predominância da classe C2 em ambos. Mais detalhes podem ser encontrados na Tabela 1.

Tabela 1. Distribuição dos participantes do grupo tuberculose doença e tuberculose latente segundo as variáveis sexo, percentil de peso por idade, compartilhamento de quarto com caso índice, tipo de contato com o caso índice e classificação econômica

Variável	TBD (n=7)	TBL (n=13)	Valor-p*
<i>Sexo</i>			
Feminino	3 (42,86%)	5 (38,46%)	0,99
Masculino	4 (57,14%)	8 (61,54%)	
<i>Percentil de peso para idade e sexo (cdc)</i>			
Normal	6 (85,71%)	10 (76,92%)	0,99
Sobrepeso	1 (14,29%)	2 (15,38%)	
Obesidade	0 (0%)	1 (7,69%)	
<i>Dorme no mesmo quarto que o caso índice</i>			
Não	5 (83,33%)	7 (53,85%)	0,33
Sim	1 (16,67%)	6 (46,15%)	
Missings	1	0	
<i>Tipo de contato com caso índice</i>			
Extradomiciliar	0 (0%)	1 (7,69%)	0,99
Intradomiciliar	6 (100%)	12 (92,31%)	
Missings	1	0	
<i>Classificação econômica</i>			
B2	0 (0%)	3 (23,08%)	0,55
C1	3 (42,86%)	3 (23,08%)	
C2	3 (42,86%)	6 (46,15%)	
D	1 (14,29%)	1 (7,69%)	

*Teste exato de Fisher

A tabela 2 apresenta os resultados da distribuição dos participantes em relação às variáveis idade, peso e tempo de exposição. Para o grupo TBD, composto por 7 participantes, a média de idade foi de 9 anos, com um desvio padrão de 4,65. A mediana foi de 7 anos, com uma variação entre 3 e 15 anos. Já para o grupo TBL, composto por 13 participantes, a média de idade foi de 8,85 anos, com um desvio padrão de 4,2. A mediana foi de 9 anos, com uma variação entre 2 e 15 anos.

Em relação ao peso, no grupo TBD a média foi de 35,43 kg, com um desvio padrão de 20,63. A mediana foi de 24 kg, variando entre 13 e 61 kg. No grupo TBL, a média de peso foi semelhante, sendo de 35,45 kg, com um desvio padrão de 15,61. A mediana foi de 38,4 kg, variando entre 13 e 61 kg.

Quanto ao tempo de exposição, no grupo TBD a média foi de 3,33 meses, com um desvio padrão de 2,16. A mediana foi de 2,5 meses, variando entre 1 e 6 meses. No grupo

TBL, a média de tempo de exposição foi de 2,66 meses, com um desvio padrão de 0,87. A mediana foi de 3 meses, variando entre 1,32 e 4 meses.

A análise estatística utilizando o teste de Mann-Whitney não demonstrou diferenças significantes entre os grupos TBD e TBL para as variáveis idade, peso e tempo de exposição (valor-p > 0,05).

Tabela 2. Distribuição dos participantes do grupo tuberculose doença e tuberculose latente segundo as variáveis idade, peso e tempo de exposição

Variável	TBD			TBL			Valor-p*
	n	Média (DP)	Mediana (Mín;Máx)	n	Média (DP)	Mediana (Mín;Máx)	
IDADE (NA COLETA)	7	9 (4,65)	7 (3;15)	13	8,85 (4,2)	9 (2;15)	0,99
	7	35,43 (20,63)	24 (13;61)	13	35,45 (15,61)	38,4 (13;61)	0,97
PESO (KG)	6	3,33 (2,16)	2,5 (1;6)	11	2,66 (0,87)	3 (1,32;4)	0,88
TEMPO DE EXPOSIÇÃO							

*Teste de Mann-Whitney

A distribuição dos participantes do grupo tuberculose doença e tuberculose latente segundo as variáveis tempo de exposição e resultado da prova tuberculínica (PPD), comparando os grupos e razões de prevalência estimadas das variáveis binárias de interesse está representada na Tabela 3. Observa-se que a proporção de participantes com tempo de exposição de 1 a 3 meses foi semelhante entre os grupos TBD e TBL. Já para o tempo de exposição de 4 a 6 meses, a proporção foi de 33,33% no grupo TBD e 38,46% no grupo TBL, resultando em uma razão de prevalência de 0,87 (IC 95%: 0,23-3,26; p=0,83).

No que diz respeito ao resultado da prova tuberculínica (PPD), nenhum dos participantes do grupo TBD apresentou PPD entre 5 e 9, enquanto 100% dos participantes com TBD e 75% dos participantes com TBL apresentaram PPD superior a 10. A razão de prevalência estimada foi de 1,33 (IC 95%: 0,89-1,99; p=0,16), indicando uma possível associação entre o resultado positivo da prova tuberculínica e a presença de tuberculose doença em comparação com tuberculose latente.

Com relação aos dados clínicos destes pacientes vale ressaltar que os pacientes do grupo de TBL, não apresentavam nenhum sintoma ou sinal clínico de doença, tendo sido encaminhados para avaliação por serem contactantes de algum caso fonte de tuberculose. Os 13 pacientes deste grupo também não apresentavam comorbidades, nenhuma doença prévia referida. Quanto ao grupo de TBD as manifestações clínicas foram variadas. Dois dos

pacientes foram internados para tratamento de pneumonia por apresentarem má resposta ao tratamento oral com antibióticos e durante internação foi confirmado diagnóstico de tuberculose, tendo sido então encaminhados, após alta hospitalar, para continuidade do tratamento ambulatorialmente. Os outros cinco pacientes de TBD foram diagnosticados durante avaliação por serem contactantes de casos de tuberculose pulmonar bacilífera. As manifestações clínicas mais frequentes neste grupo foi: febre de baixa intensidade, persistente por mais de 10 dias, preferencialmente no horário vespertino, tosse esporádica, não secretiva. Em dois deles houve a queixa de inapetência e adinamia. Em resumo, apresentaram quadro clínico bastante inespecífico e pouco sugestivo de doença grave. A alteração laboratorial mais frequente foi com certeza as encontradas no exame radiológico de tórax, onde todos apresentavam algum padrão radiológico sugestivo de doença. Em dois deles (criança abaixo de 10 anos) foi detectado adenomegalia peri hilar. Para todos esses pacientes, à exceção dos dois que tiveram comprovação bacteriológica, foi aplicado o escore de pontuação proposto pelo Ministério da Saúde para confirmação diagnóstica e início do tratamento. Todos completaram o tratamento e apresentaram boa evolução. Os achados deste estudo corroboram com a literatura que descreve que a tuberculose doença em crianças previamente saudáveis é pobre em manifestações clínicas e alterações laboratoriais, sendo a anamnese e história epidemiológica importantes para a suspeita diagnóstica.

Tabela 3. Distribuição dos participantes do grupo tuberculose doença e tuberculose latente segundo as variáveis tempo de exposição e ppd, comparando os grupos e estimando razões de prevalência das variáveis binárias de interesse

Variável	TBD (n=7)	TBL (n=13)	Razão de prevalência (TBD vs TBL)*	Intervalo de confiança (95%)		Valor-p
TEMPO DE EXPOSIÇÃO						
1 a 3 meses	4 (66,67%)	8 (61,54%)	-			
4 a 6 meses	2 (33,33%)	5 (38,46%)	0,87	0,23	3,26	0,83
Missings	1	0				
PPD (positivo)						
5 a 9	0 (0%)	2 (25%)	-			
≥10	4 (100%)	6 (75%)	1,33**	0,89	1,99	0,16

*Regressão log-binomial

**Devido à inexistência de paciente TBD com PPD de 5 a 9, e conseqüente não convergência da regressão log-binomial, a estimação foi feita através do modelo de regressão poisson com variância robusta

A distribuição dos participantes do grupo tuberculose doença e tuberculose latente segundo as variáveis hemoglobina, leucócitos, segmentados, linfócitos, monócitos, eosinófilos, basófilos e plaquetas está representada na Tabela 4. Observa-se que não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos TBD e TBL em relação aos níveis de hemoglobina, leucócitos, segmentados, linfócitos, monócitos, eosinófilos, basófilos e plaquetas ($p>0,05$). Isso sugere que essas variáveis hematológicas não apresentaram diferenças marcantes entre os grupos com tuberculose doença e tuberculose latente.

Tabela 4. Distribuição dos participantes do grupo tuberculose doença e tuberculose latente segundo as variáveis hemoglobina, leucócitos, segmentados, linfócitos, monócitos, eosinófilos, basófilos e plaquetas

Descritivas e comparações							
Variável	TBD			TBL			Valor-p*
	n	Média (DP)	Mediana (Mín;Máx)	n	Média (DP)	Mediana (Mín;Máx)	
HEMOGLOBIN A	7	12,11 (1,28)	12,2 (10,3;13,6)	1	12,6 (1,4)	12,5 (10,9;16,2)	0,69
				3	6539,23		
LEUCÓCITOS	7	7930,86 (1779,66)	7120 (6296;10700)	3	(2650,52)	5770 (3480;11360)	0,18
				1	3014,54		
SEGMENTADOS	7	4210,57 (2682,9)	3880 (1286;8450)	3	(1980,88)	2251 (1095;6616)	0,27
				1	2665,15		
LINFÓCITOS	7	2788,86 (772,41)	2600 (1500;3904)	3	(1399,6)	2230 (1180;6361)	0,58
				1			
MONÓCITOS	7	526,14 (86,91)	514 (428;669)	3	488,46 (214,68)	440 (109;908)	0,48
				1			
EOSINÓFILOS	7	424,29 (421,38)	232 (107;1093)	3	200,69 (79,05)	186 (92;378)	0,58
				1			
BASÓFILOS	7	76 (52,06)	82 (0;134)	3	57,92 (46,16)	54 (0;161)	0,43
		334042,86	340000	1	265600	251000	
PLAQUETAS	7	(108208,81)	(234000;556000)	3	(74913,69)	(186000;455000)	0,10

A distribuição dos participantes do grupo tuberculose doença e tuberculose latente segundo as variáveis hemoglobina, leucócitos, segmentados, linfócitos, monócitos, eosinófilos, basófilos e plaquetas está representada na tabela 5. Observa-se que em relação à hemoglobina, os participantes do grupo TBD apresentaram proporções semelhantes de anemia (0%) e anemia hipo/micro (28,57%), enquanto no grupo TBL, observou-se uma proporção de 7,69% para anemia. A maioria dos participantes de ambos os grupos apresentou níveis normais de hemoglobina.

No que diz respeito aos leucócitos, 14,29% dos participantes do grupo TBD apresentaram leucocitose, enquanto no grupo TBL não houve casos de leucocitose e 23,08% dos participantes apresentaram leucopenia. A maioria dos participantes em ambos os grupos

apresentou contagem normal de leucócitos. Em relação aos segmentados, 14,29% dos participantes do grupo TBD apresentaram neutrofilia, enquanto nenhum participante do grupo TBL apresentou essa condição. Além disso, 28,57% dos participantes do grupo TBD e 30,77% do grupo TBL apresentaram neutropenia. A maioria dos participantes em ambos os grupos apresentou contagem normal de segmentados.

No que se refere aos linfócitos, nenhum participante do grupo TBD apresentou linfopenia, enquanto 7,69% do grupo TBL apresentaram essa condição. A maioria dos participantes em ambos os grupos apresentou contagem normal de linfócitos. Em relação aos monócitos, nenhum participante do grupo TBD apresentou monocitose, enquanto 7,69% do grupo TBL apresentaram essa condição. A maioria dos participantes em ambos os grupos apresentou contagem normal de monócitos. No caso dos eosinófilos, 14,29% dos participantes do grupo TBD apresentaram eosinofilia e a mesma proporção apresentou eosinopenia. No grupo TBL, não foram observados casos de eosinofilia ou eosinopenia. A maioria dos participantes em ambos os grupos apresentou contagem normal de eosinófilos.

Em relação aos basófilos, 42,86% dos participantes do grupo TBD apresentaram basofilia, enquanto nenhum participante do grupo TBL apresentou essa condição. A maioria dos participantes em ambos os grupos apresentou contagem normal de basófilos. Por fim, em relação às plaquetas, 14,29% dos participantes do grupo TBD apresentaram plaquetose, enquanto 7,69% do grupo TBL apresentaram essa condição. A maioria dos participantes em ambos os grupos apresentou contagem normal de plaquetas.

Tabela 5. Distribuição dos participantes do grupo tuberculose doença e tuberculose latente segundo as variáveis hemoglobina, leucócitos, segmentados, linfócitos, monócitos, eosinófilos, basófilos e plaquetas

Variável	TBD (n=7)	TBL (n=13)
<i>HEMOGLOBINA</i>		
Anemia normo/normo	0 (0%)	1 (7,69%)
Anemia hipo/micro	2 (28,57%)	1 (7,69%)
Normal	5 (71,43%)	11 (84,62%)
<i>LEUCÓCITOS</i>		
Leucocitose	1 (14,29%)	0 (0%)
Leucopenia	0 (0%)	3 (23,08%)
Normal	6 (85,71%)	10 (76,92%)
<i>SEGMENTADOS</i>		
Neutrofilia	1 (14,29%)	0 (0%)
Neutropenia	2 (28,57%)	4 (30,77%)
Normal	4 (57,14%)	9 (69,23%)
<i>LINFÓCITOS</i>		
Linfopenia	0 (0%)	1 (7,69%)
Normal	7 (100%)	12 (92,31%)
<i>MONÓCITOS</i>		
Monocitose	0 (0%)	1 (7,69%)
Normal	7 (100%)	12 (92,31%)
<i>EOSINÓFILOS</i>		
Eosinofilia	1 (14,29%)	0 (0%)
Eosinopenia	1 (14,29%)	0 (0%)
Normal	5 (71,43%)	13 (100%)
<i>BASÓFILOS</i>		
Basofilia	3 (42,86%)	0 (0%)
Normal	4 (57,14%)	13 (100%)
<i>PLAQUETAS</i>		
Plaquetose	1 (14,29%)	1 (7,69%)
Normal	6 (85,71%)	12 (92,31%)

A distribuição dos participantes do grupo tuberculose doença e tuberculose latente segundo as variáveis hemoglobina e série branca está representada na tabela 6. Observa-se que em relação à hemoglobina, 28,57% dos participantes do grupo TBD apresentaram valores alterados, enquanto no grupo TBL essa proporção foi de 15,38%. A razão de prevalência

estimada para hemoglobina alterada no grupo TBD em comparação ao grupo TBL foi de 1,86, indicando uma tendência de maior prevalência de hemoglobina alterada no grupo TBD. No entanto, essa diferença não foi estatisticamente significativa (valor-p = 0,48).

No que se refere à série branca, 57,14% dos participantes do grupo TBD apresentaram alguma alteração, enquanto no grupo TBL essa proporção foi de 53,85%. A razão de prevalência estimada para alguma alteração na série branca no grupo TBD em comparação ao grupo TBL foi de 1,06, indicando uma proporção ligeiramente maior no grupo TBD, mas sem diferença significativa (valor-p = 0,89).

Tabela 6. Comparação dos grupos e estimação das razões de prevalência das variáveis binárias de interesse. Distribuição dos participantes do grupo tuberculose doença e tuberculose latente segundo as variáveis hemoglobina e série branca

Variável	TBD (n=7)	TBL (n=13)	Razão de prevalência (TBD vs TBL)*	Intervalo de confiança (95%)		Valor-p
HEMOGLOBINA						
Alterada	2 (28,57%)	2 (15,38%)	1,86	0,33	10,49	0,48
Normal	5 (71,43%)	11 (84,62%)	-			
SÉRIE BRANCA						
Alguma alteração	4 (57,14%)	7 (53,85%)	1,06	0,47	2,40	0,89
Normal	3 (42,86%)	6 (46,15%)	-			

*Regressão log-binomial

**Devido à inexistência de paciente TBD com PPD de 5 a 9, e consequente não convergência da regressão log-binomial, a estimação foi feita através do modelo de regressão Poisson com variância robusta

A distribuição dos participantes do grupo de tuberculose doença (TBD) e tuberculose latente (TBL) em relação às citocinas IL-6, IL-10, IFN-*gama* e TNF foi analisada, incluindo os valores médios, desvio-padrão e medianas para cada grupo. Além disso, foram realizados testes de Mann-Whitney para comparar as diferenças entre os grupos. Os resultados estão apresentados na tabela 7. Embora não tenham sido encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de tuberculose doença (TBD) e tuberculose latente (TBL) em relação às citocinas IFN-*gama*, TNF, IL-10 e IL-6, é interessante observar as tendências nos valores médios das concentrações dessas citocinas.

Em relação ao IFN-*gama*, a média no grupo TBD foi de 20,04 pg/mL, enquanto no grupo TBL foi de 84,55 pg/mL. Embora essa diferença não tenha alcançado significância

estatística, pode-se observar uma tendência de aumento nas concentrações de IFN-*gama* no grupo TBL em comparação ao grupo TBD.

Para a citocina TNF, a média no grupo TBD foi de 39,36 pg/mL, enquanto no grupo TBL foi de 54,27 pg/mL. Embora essa diferença também não seja estatisticamente significativa, pode-se notar uma leve tendência de aumento nas concentrações de TNF no grupo TBL em relação ao grupo TBD.

No que diz respeito à citocina IL-10, a média no grupo TBD foi de 172,76 pg/mL, enquanto no grupo TBL foi de 222,01 pg/mL. Novamente, apesar de não ser estatisticamente significativa, observa-se uma tendência de aumento nas concentrações de IL-10 no grupo TBL em comparação ao grupo TBD.

Por fim, em relação à citocina IL-6, a média no grupo TBD foi de 583,4 pg/mL, enquanto no grupo TBL foi de 179,83 pg/mL. Embora essa diferença não seja estatisticamente significativa, é possível notar uma tendência de diminuição nas concentrações de IL-6 no grupo TBL em relação ao grupo TBD.

Essas tendências sugerem que as concentrações das citocinas IFN-*gama*, TNF, IL-10 e IL-6 podem variar entre os grupos TBD e TBL, apesar de não atingirem significância estatística.

Tabela 7. Distribuição dos participantes do grupo tuberculose doença e tuberculose latente segundo as variáveis IL-6, IL-10, IFN-gama, TNF.

Variável	TBD			TBL			Valor-p*
	N	Média (DP)	Mediana (Mín;Máx)	N	Média (DP)	Mediana (Mín;Máx)	
IFN-g (pg/mL)	7	20,04 (46,39)	0 (0;124,38)	13	84,55 (151,3)	33,09 (0;463,53)	0,07
TNF (pg/mL)	7	39,36 (51,3)	8,87 (0;119,62)	13	54,27 (80,34)	21,26 (0;237,6)	0,90
IL-10 (pg/mL)	7	172,76 (332,75)	0,51 (0;874,06)	13	222,01 (554,89)	10,03 (0;1983,28)	0,49
IL-6 (pg/mL)	7	583,4 (1440,69)	12,13 (1,18;3846,5)	13	179,83 (534,16)	5,74 (0,77;1937,26)	0,75

*Teste de Mann-Whitney

Na tabela 8 é apresentada a comparação dos participantes do grupo tuberculose doença e tuberculose latente segundo a variável IFN-*gama*. Ao comparar as concentrações das citocinas IFN-*gama*, TNF, IL-6 e IL-10 entre os grupos de tuberculose doença (TBD) e tuberculose latente (TBL), não foram observadas diferenças estatisticamente significantes. No entanto, é importante destacar os resultados das comparações realizadas.

Para a citocina IFN-*gama*, a diferença estimada entre TBD e TBL foi de -2,18 pg/mL, com um intervalo de confiança de -4,97 a 0,61 pg/mL. Embora essa diferença não tenha atingido significância estatística (valor-p = 0,15), há uma tendência de redução nas concentrações de IFN-*gama* no grupo TBL em comparação ao grupo TBD.

No caso da citocina TNF, a diferença estimada entre TBD e TBL foi de -0,33 pg/mL, com um intervalo de confiança de -3,37 a 2,72 pg/mL. Essa diferença também não foi estatisticamente significativa (valor-p = 0,96), indicando uma ausência de diferenças substanciais nas concentrações de TNF entre os grupos.

Em relação à citocina IL-6, a diferença estimada entre TBD e TBL foi de 0,7 pg/mL, com um intervalo de confiança de -1,83 a 3,23 pg/mL. Essa diferença também não alcançou significância estatística (valor-p = 0,78), sugerindo que as concentrações de IL-6 são semelhantes nos grupos TBD e TBL.

Por fim, para a citocina IL-10, a diferença estimada entre TBD e TBL foi de -0,87 pg/mL, com um intervalo de confiança de -3,92 a 2,17 pg/mL. Essa diferença não foi estatisticamente significativa (valor-p = 0,76), indicando uma falta de variação substancial nas concentrações de IL-10 entre os grupos.

Tabela 8. Distribuição Dos Participantes Dos Grupos Tuberculose Doença e Tuberculose Latente Segundo as Variáveis IFN-gama, TNF, IL-6 e IL-10

Comparações				
	Diferença estimada	Intervalo de confiança (95%)		Valor-p
IFN-g (pg/mL)*				
TBD vs TBL	-2,18	-4,97	0,61	0,15
TNF (pg/mL)*				
TBD vs TBL	-0,33	-3,37	2,72	0,96
IL-6 (pg/mL)*				
TBD vs TBL	0,7	-1,83	3,23	0,78
IL-10 (pg/mL)*				
TBD vs TBL	-0,87	-3,92	2,17	0,76

*Foi utilizada transformação logarítmica (ln+0.5) na variável resposta

6 DISCUSSÃO

De acordo com os resultados apresentados, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de tuberculose doença (TBD) e tuberculose latente (TBL) em relação às variáveis hematológicas e de citocinas analisadas. No entanto, algumas tendências notáveis foram observadas, fornecendo insights sobre as diferenças potenciais nos perfis hematológicos e nas respostas imunológicas entre os grupos. Ao analisar as variáveis hematológicas, foi observado que as concentrações de hemoglobina, leucócitos, segmentados, linfócitos, monócitos, eosinófilos, basófilos e plaquetas não apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre TBD e TBL. No entanto, algumas tendências merecem destaque.

A anemia é uma condição frequentemente observada em pacientes com tuberculose, sendo considerada um fator de risco para o desenvolvimento da doença (MINARDI et al., 2021). No presente estudo, verificou-se que a maioria dos participantes em ambos os grupos apresentou valores normais de hemoglobina. No entanto, uma proporção maior de casos de anemia hipocrômica e microcítica foi observada no grupo TBD em comparação ao grupo TBL, embora essa diferença não tenha alcançado significância estatística. Estudos anteriores relataram uma ampla variação na prevalência de anemia em pacientes com tuberculose, podendo variar de 32% a 94%. A anemia normocítica normocrômica é a forma mais comum de anemia associada à tuberculose, seguida pela anemia microcítica. A presença de anemia em pacientes com tuberculose está associada a um aumento da mortalidade e a uma resposta menos eficaz ao tratamento. A anemia, em geral, compromete a resposta imunológica do

organismo, tornando os indivíduos mais suscetíveis a doenças infecciosas, incluindo a tuberculose. A redução dos níveis de hemoglobina afeta a oxigenação dos tecidos e pode comprometer a função dos glóbulos vermelhos, que são essenciais para o transporte de oxigênio e nutrientes (MINARDI et al., 2021). Embora a diferença na prevalência de anemia entre os grupos TBD e TBL não tenha atingido significância estatística neste estudo, é importante considerar a presença dessa condição como um aspecto relevante na avaliação e manejo dos pacientes com tuberculose.

Na análise da série branca, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas variáveis de leucócitos, segmentados, linfócitos, monócitos, eosinófilos, basófilos e plaquetas entre os grupos de tuberculose pulmonar doença (TBD) e tuberculose pulmonar latente (TBL). No entanto, é interessante observar que uma proporção maior de participantes com TBL apresentou leucopenia em comparação aos casos de TBD, sugerindo uma possível associação entre a tuberculose latente e uma contagem reduzida de leucócitos.

A literatura descreve alterações hematológicas associadas à tuberculose, como leucopenia, neutropenia, linfopenia, monocitopenia, leucocitose, neutrofilia, linfocitose e monocitose, além de pancitopenia, principalmente em casos de tuberculose miliar (BALEPUR; SCHLOSSBERG, 2016). Em um estudo transversal, a prevalência de leucopenia em pacientes recentemente tratados para tuberculose foi de 10,4%, enquanto em pacientes com tuberculose tratada anteriormente, a prevalência foi de 9,1%. Os neutrófilos também podem ser afetados, sendo a neutrofilia mais comum do que a neutropenia, e ambos os parâmetros tendem a retornar ao normal após o tratamento bem-sucedido (LIN et al., 2015).

Além disso, a presença de linfopenia em estágios agudos e a ocorrência de monocitose ao longo do curso da doença também foram observadas. É importante ressaltar que essas alterações hematológicas são inespecíficas e, portanto, oferecem pouca ajuda para o diagnóstico da tuberculose. No entanto, a ausência de leucocitose significativa em um quadro pulmonar agudo pode ser um indicativo da presença de tuberculose (STARKE, 2017). Embora não tenham sido encontradas diferenças estatisticamente significantes nas variáveis da série branca entre os grupos TBD e TBL neste estudo, os achados sugerem a possibilidade de associação entre a tuberculose latente e a ocorrência de leucopenia.

Em relação às plaquetas, é importante destacar que a trombocitopenia, é mais comumente observada em pacientes com tuberculose miliar, uma forma disseminada da doença. Por outro lado, a trombocitose é mais prevalente em pacientes com tuberculose pulmonar (ALGHAMDI et al., 2013). A presença de trombocitose está relacionada à

intensidade do processo inflamatório causado pela tuberculose. A resposta inflamatória desencadeada pelo *Mycobacterium tuberculosis* pode estimular a produção de plaquetas na medula óssea, levando a um aumento em sua contagem periférica. Essas alterações na contagem de plaquetas podem ser indicativas do estado e gravidade da doença (BAYNES et al., 1987). A trombocitopenia associada à tuberculose miliar pode estar relacionada à disseminação do bacilo e à resposta imunológica do organismo. Por outro lado, a trombocitose na tuberculose pulmonar pode refletir a inflamação localizada nos pulmões (BAYNES et al., 1987).

Ao analisar as concentrações de citocinas, como IFN-*gama*, TNF, IL-6 e IL-10, entre os grupos de tuberculose latente (TBL) e tuberculose ativa (TBD), não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes. No entanto, algumas tendências podem ser observadas. No caso do IFN-*gama*, verificou-se uma tendência de redução nas concentrações no grupo TBL em comparação ao grupo TBD, embora essa diferença não tenha alcançado significância estatística. Esses resultados sugerem que a produção de IFN-*gama* pode ser afetada na tuberculose latente, mas são necessárias mais pesquisas para confirmar essa associação.

O IFN-*gama* desempenha um papel fundamental na proteção contra o *Mycobacterium tuberculosis*, sendo um importante elemento na defesa contra micobactérias em geral. Sua presença está inversamente relacionada à gravidade das lesões em estudos experimentais em animais e em seres humanos. Essa molécula tem relevância no tratamento da tuberculose, acelerando respostas clínicas favoráveis em certos casos e sendo um adjuvante eficaz no tratamento da tuberculose multirresistente. Além disso, o IFN-*gama* impede a disseminação dos bacilos fagocitados pelos leucócitos e participa na formação do granuloma. É um potente ativador das células Th1 e Th2 (ALVES; PRADO; TAKENAMI, 2022).

Nossos resultados indicam que, embora não haja diferenças significativas na média de valores de IFN-*gama* entre os dois grupos, há uma leve tendência de valores mais elevados no grupo de pacientes com diagnóstico de tuberculose latente. O IFN-*gama* é descrito como a citocina-chave no controle da infecção por micobactérias. Sua capacidade de ativar macrófagos estimula a fagocitose e a produção de reativos intermediários de oxigênio e nitrogênio, visando eliminar ou restringir a multiplicação intracelular das micobactérias. Além dos linfócitos T CD4+ do perfil Th1, os linfócitos T CD8+ e as células NK também produzem IFN-*gama* em resposta à IL-12, produzida pelas células apresentadoras de antígenos (APCs).

O IFN-*gama*, juntamente com o TNF-alfa, são considerados citocinas com efeito microbicida (ALVES; PRADO; TAKENAMI, 2022).

No entanto, em relação ao TNF, não foram observadas diferenças substanciais nas concentrações entre os grupos TBD e TBL. Isso está em conformidade com estudos anteriores que indicam que o TNF desempenha um papel importante tanto na tuberculose doença quanto na tuberculose latente. O TNF está envolvido na ativação de macrófagos e na formação de granulomas, desempenhando um papel central na resposta imunológica à tuberculose. A ausência de diferenças significantes nas concentrações de TNF sugere que essa citocina pode estar envolvida em mecanismos imunológicos comuns a ambos os grupos (CAMPOS, 2006).

Da mesma forma, as concentrações de IL-6 e IL-10, também não foram encontradas diferenças significativas nas concentrações entre os grupos de tuberculose ativa (TBD) e tuberculose latente (TBL). Embora essas citocinas tenham sido implicadas na resposta imune à tuberculose, os resultados indicam uma semelhança nas concentrações dessas citocinas entre os dois grupos. A IL-6 desempenha um papel na superação da fase aguda da infecção tuberculosa, geralmente em associação com o TNF. Já a IL-10 tem como principal ação inibir a síntese de outras citocinas, como IL-12, IL-2 e TNF, inibindo a proliferação da resposta do tipo Th1 e facilitando a resposta do tipo Th2. A IL-10 também estimula a proliferação de mastócitos e o crescimento de tímócitos imaturos, contribuindo como fator de diferenciação das células T citotóxicas (PERESI et al., 2008).

No nosso estudo, os pacientes não apresentaram diferenças significativas nas dosagens de IL-10 entre os grupos, sendo observada apenas uma leve tendência de mediana mais elevada no grupo de pacientes com tuberculose latente, antes do início do tratamento. Em um estudo realizado por Peresi e colaboradores em 2008, para avaliar a ação do tratamento da tuberculose no processo inflamatório desencadeado pela doença em pacientes com tuberculose pulmonar ativa, foi observada uma diferença significativa nos níveis de IL-10 entre os pacientes doentes e os controles (sem tuberculose). Além disso, verificou-se uma diminuição desses níveis à medida que o tratamento para tuberculose progredia (PERESI et al., 2008).

É importante ressaltar que esses resultados são baseados em uma amostra limitada e podem ter sido influenciados por várias variáveis, como o estágio da doença, a presença de comorbidades e a resposta individual do sistema imunológico. Portanto, são necessárias pesquisas futuras com amostras maiores e considerando fatores adicionais para confirmar essas tendências observadas.

Apesar da falta de diferenças estatisticamente significantes, os achados deste estudo fornecem evidências preliminares sobre possíveis alterações nos perfis hematológicos e nas respostas imunológicas de pacientes com tuberculose latente, destacando a importância de investigações adicionais para compreender melhor os mecanismos subjacentes à tuberculose latente e seu impacto na resposta imune do organismo. Esses estudos podem contribuir para o desenvolvimento de abordagens mais eficazes de diagnóstico, prevenção e tratamento da tuberculose.

7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

No presente estudo, é importante reconhecer e destacar algumas limitações. Primeiramente, houve uma grande disparidade no número de participantes entre o grupo de tuberculose ativa e o grupo de tuberculose latente. Isso se deve ao fato de que nossa amostragem foi baseada em conveniência, recrutada durante um período de pandemia de COVID-19, o que influenciou a disponibilidade e seleção dos participantes. Essa diferença significativa entre os grupos selecionados deve ser considerada ao interpretar os resultados.

Além disso, é importante mencionar que muitas informações foram obtidas a partir de prontuários médicos, o que pode estar sujeito a erros inerentes a essa fonte de dados. Embora tenhamos buscado garantir a precisão e consistência das informações coletadas, é possível que tenham ocorrido inconsistências ou omissões nos registros médicos.

É fundamental destacar que este e o envolvimento sistêmico de órgãos e a mortalidade são elevadas

Estudo é de natureza exploratória, o que significa que suas descobertas são apenas evidências iniciais e preliminares. Portanto, são necessárias pesquisas adicionais com amostras maiores e acompanhamento longitudinal dos pacientes para confirmar e expandir os resultados aqui apresentados.

Apesar dessas limitações, os resultados deste estudo fornecem evidências valiosas sobre a resposta imune a tuberculose, contribuindo para o avanço do conhecimento nessa área. Espera-se que essas descobertas estimulem futuras investigações e promovam avanços no diagnóstico e tratamento da tuberculose, com o objetivo de melhorar os desfechos clínicos e reduzir o impacto global desta doença.

8 CONCLUSÃO

Vários fatores interferem e interagem na resposta do hospedeiro à infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* resultando em uma infecção latente ou doença ativa e a resposta imunológica é crucial nesta determinação.

Os resultados obtidos neste estudo não demonstraram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de tuberculose ativa e tuberculose latente. No entanto, observou-se uma discreta tendência em direção a níveis mais elevados de IL-10, IFN-*gama* e TNF no grupo de tuberculose latente, e de IL-6 no grupo de pacientes com tuberculose ativa. Essas observações sugerem que pode existir variabilidade na resposta imune e na produção de citocinas envolvidas na resposta contra a *Mycobacterium tuberculosis*. Esses resultados destacam a importância de estudos adicionais para determinar os valores preditivos positivos e negativos desses biomarcadores e aprofundar a compreensão da resposta imunológica na tuberculose. O conhecimento aprofundado sobre os mecanismos imunológicos envolvidos na tuberculose pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes de diagnóstico, monitoramento e tratamento da doença.

9 BIBLIOGRAFIA

ALGHAMDI, A. A. et al. Unusual manifestation of extrapulmonary tuberculosis. **Case Reports in Medicine**, v. 2013, p. 353798, 2013.

ALVES, A. C. F. P. B.; PRADO, A. I. F.; TAKENAMI, I. Imunologia da tuberculose: uma revisão narrativa da literatura. **Arq. Asma, Alerg. Imunol**, p. 239–250, 2022.

BALEPUR, S. S.; SCHLOSSBERG, D. Hematologic Complications of Tuberculosis. **Microbiology Spectrum**, v. 4, n. 6, dez. 2016.

BAYNES, R. D. et al. Reactive thrombocytosis in pulmonary tuberculosis. **Journal of Clinical Pathology**, v. 40, n. 6, p. 676–679, jun. 1987.

CAMPOS, H. S. Etiopatogenia da tuberculose e formas clínicas. **Pulmão RJ**, p. 29–35, 2006.

CHEN, T.-C. et al. Fluoroquinolones are associated with delayed treatment and resistance in tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. **International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases**, v. 15, n. 3, p. e211-216, mar. 2011.

COELHO FILHO, J. C.; TAKENAMI, I.; ARRUDA, S. Revisiting the Rich's formula: an update about granulomas in human tuberculosis. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 17, p. 234–238, abr. 2013.

DONOGHUE, H. D. Insights gained from ancient biomolecules into past and present tuberculosis—a personal perspective. **International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases**, v. 56, p. 176–180, mar. 2017.

Epidemiological Report – Tuberculosis 2022. , [s.d.]. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2022/boletim-epidemiologico-de-tuberculose-numero-especial-marco-2022.pdf>>. Acesso em: 21 jun. 2023

FARHAT, M. et al. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease**, v. 10, n. 11, p. 1192–1204, nov. 2006.

HORSBURGH JR, C. R.; VON REYN, C. F.; BARON, E. L. **Epidemiology of tuberculosis**. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-tuberculosis>>.

LIN, F.-S. et al. A cross-sectional and follow-up study of leukopenia in tuberculosis patients: prevalence, risk factors and impact of anti-tuberculosis treatment. **Journal of Thoracic Disease**, v. 7, n. 12, p. 2234–2242, dez. 2015.

MENZIES, R.; VISSANDJEE, B.; AMYOT, D. Factors associated with tuberculin reactivity among the foreign-born in Montreal. **The American Review of Respiratory Disease**, v. 146, n. 3, p. 752–756, set. 1992.

MINARDI, M. L. et al. Common and Rare Hematological Manifestations and Adverse Drug Events during Treatment of Active TB: A State of Art. **Microorganisms**, v. 9, n. 7, p. 1477, 9 jul. 2021.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Tuberculosis in the Americas. Regional Report 2020**. [s.l.] PAHO, 16 nov. 2021. Disponível em: <<https://iris.paho.org/handle/10665.2/55194>>. Acesso em: 21 jun. 2023.

PEARCE, E. C. et al. A systematic review of clinical diagnostic systems used in the diagnosis of tuberculosis in children. **AIDS research and treatment**, v. 2012, p. 401896, 2012.

PEDRAZZOLI, D. et al. Modelling the social and structural determinants of tuberculosis: opportunities and challenges. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 21, n. 9, p. 957–1007, set. 2017.

PERESI, E. et al. Citocinas e proteínas de fase aguda do soro como marcadores de regressão da resposta inflamatória ao tratamento da tuberculose pulmonar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 34, p. 942–949, nov. 2008.

PEREZ-VELEZ, C. M.; MARAIS, B. J. Tuberculosis in children. **The New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 4, p. 348–361, 26 jul. 2012.

Relatório Epidemiológico - Ribeirão Preto, [s.d.]. Disponível em: <<https://www.ribeiraopreto.sp.gov.br/portal/pdf/saude1350202303.pdf>>. Acesso em: 21 jun. 2023

RICH, A. R. **The pathogenesis of tuberculosis**. 2. ed. USA: Charles Thomas IL, 1951.

SANT'ANNA, C. Presentation. **Residência Pediátrica**, v. 7, n. Supl, p. 1–1, out. 2017.

SANT'ANNA, C. C. et al. Evaluation of a proposed diagnostic scoring system for pulmonary tuberculosis in Brazilian children. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease**, v. 10, n. 4, p. 463–465, abr. 2006.

SKOV, T. et al. Prevalence proportion ratios: estimation and hypothesis testing. **International Journal of Epidemiology**, v. 27, n. 1, p. 91–95, fev. 1998.

STARKE, J. Tuberculose infantil em 2017: Para onde caminhamos? v. 7, n. 0, p. 3–6, 2017.

TEIXEIRA, H. C.; ABRAMO, C.; MUNK, M. E. Immunological diagnosis of tuberculosis: problems and strategies for success. **Jornal Brasileiro De Pneumologia: Publicacao Oficial Da Sociedade Brasileira De Pneumologia E Tisiologia**, v. 33, n. 3, p. 323–334, 2007.

VENÂNCIO, T. S.; TUAN, T. S.; NASCIMENTO, L. F. C. Incidência de tuberculose em crianças no estado de São Paulo, Brasil, sob enfoque espacial. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, p. 1541–1547, maio 2015.

VON REYN, C. F. **Immunology of tuberculosis**. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/immunology-of-tuberculosis>>. Acesso em: 21 jun. 2023.

WHO. **Global tuberculosis report 2022**. Disponível em: <<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240061729>>. Acesso em: 21 jun. 2023.

ZOU, G. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. **American Journal of Epidemiology**, v. 159, n. 7, p. 702–706, 1 abr. 2004.

ANEXOS E APÊNDICE

9. APÊNDICE 1

Protocolo de pesquisa para estudo comparativo das respostas imunes celulares em crianças com diagnóstico de tuberculose ativa e latente

Número: _____ IDENTIFICAÇÃO			
Nome do paciente: _____			Reg: _____
Idade: _____	Data nascimento: _____ _____/_____/_____	Raça/cor: _____ 1: branca 2: preta 3: parda 4: amarela 5: indígena	Unidade de saúde: _____ 1: CSE 2: HC
Sexo: _____ 1: masculino 2: feminino			
Data 1ª consulta: _____ _____/_____/_____	Motivo da consulta: _____ 1: sintomático 3: ambos 2: contato 4: controle		
Endereço (rua, nº): _____			
Bairro: _____		Telefone: () _____	
Nome dos pais: _____ / _____			
DADOS EPIDEMIOLÓGICOS – CONTATOS			
Nome do contato fonte: _____			
Há quanto tempo doente (sintomático)? _____			
Forma de tuberculose do contato: 1: pulmonar bacilífero 4: extrapulmonar _____ 2: pulmonar não bacilifera 5: ignorado 3: pulmonar ignorado			
Grau e parentesco: _____ 1: pai 3: avós 5: tios 7: vizinho 2: mãe 4: irmãos 6: cuidador 8: Outro			
Tipo de contato: _____ 1: intradomiciliar 2: extradomiciliar 3: ignorado	Grau de contato intradomiciliar: Paciente dorme no mesmo quarto do contato? _____ 1: sim 2: não	Quantos adultos na casa (> 14 anos)? _____ 1: 0 a 4 2: 4 a 8 3: > 8 Crianças (<14a) _____	Quantos cômodos na casa: _____ 1: até 2 cômodos 2: 3 cômodos 3: até 5 cômodos
Há quanto tempo? _____ d _____ m			

Casa é ensolarada: _____ 1: sim 2: não		Casa é ventilada: _____ 1: sim 2: não	
DADOS CLÍNICOS			
Peso: _____ Kg		Estatura: _____ cm	
BCG + de 2 anos: _____ 1: sim 2: não		Ausculta pulmonar: _____ 1: alterada (_____) 2: normal	
Queixas: _____ 1: nenhuma 2: tosse seca (_____ dias) 3: tosse produtiva (_____ dias) 4: febre (_____ dias) 5: sudorese noturna(_____ dias) 6: anorexia 7: adinamia 8: linfadenomegalia 9: hepatomegalia 10: alt. de peso (_____ dias) 11: outras: _____			
Paciente considerado sintomático: 1: sim 2: não			
Se sintomático: Realizou tratamento anterior para quadro pulmonar atual? _____ 1: não 2: sim, com melhora 3: sim, sem melhora 4: ignorado Qual medicação usou? _____ 1: antibiótico 2: broncodilatador 3: ambos 4: outro: _____			
Necessitou de internação pelo quadro pulmonar? _____ 1: não 2: sim 3: não			
Apresenta alguma comorbidade: _____ 1: sim 2: não Se sim, qual? _____			
Diagnóstico final: _____ 1: tuberculose ativa 2: tuberculose latente 3: controle			
DADOS LABORATORIAIS			
RX de tórax: _____ 1: normal 2: adenomegalia hiliar 3: forma miliar 4: condensação	Prova tuberculínica: _____ 1: não reator 2: reator _____ mm	Anti-HIV: _____ 1: negativo 2: não realizado *crianças HIV positivo não serão incluídas no	Baciloscopia de escarro: _____ 1: negativa 2: positiva 3: não realizada

5: atelectasia 6: caverna 7: alteração atípica	Local: _____ Data: ___/___/___	estudo	
Baciloscopia de outro material*: ____ 1: negativa 2: positiva 3: não realizada	TBMR escarro: _____ 1: negativa 2: positiva 3: não realizada	Cultura de escarro: _____ 1: negativa 2: positiva 3: não realizada	Cultura de outro material***: _____ 1: negativa 2: positiva 3: não realizada
*Qual material?			
** Qual material?			
Resultado IL/citocinas: IL-2: _____ IL-4: _____	IL-6: _____ IL-10: _____ IL-13: _____	IL-17: _____ IFN- γ : _____ TNF: _____	
Resultado imunofenotipagem: CD3: _____ CD4: _____	CD8: _____ CD19: _____	CD16: _____ CD56: _____	
ESCORE DIAGNÓSTICO (OMS)			
Clínica:			
RX de tórax:			
Exposição:			
Prova tuberculínica:			
Nutrição:			
Pontuação final:			

10. APÊNDICE 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

Título da pesquisa: “**Estudo comparativo das respostas imunes celulares em crianças com diagnóstico de tuberculose ativa e latente e crianças saudáveis**”.

Pesquisadores responsáveis: Prof. Dr. Antônio Ruffino Neto, Prof^ª Dr^ª Jorgete Maria e Silva, Dr^ª Fernanda Aleixo Teixeira.

Instituição: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP USP RP). Avenida Bandeirantes, 3900 - Monte Alegre, Ribeirão Preto - SP, 14049-900. Telefone: (16) 3602-1000.

I-Esclarecimentos ao participante da pesquisa:

Seu filho(a) _____ está sendo convidado(a) a participar desta pesquisa como voluntário (a). Caso aceite que ele (ela) participe, favor assinar este documento ao final. A participação não é obrigatória e, a qualquer momento, o participante poderá desistir e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em seu seguimento ou tratamento.

Objetivo da pesquisa: Nosso principal objetivo é analisar os achados clínicos e laboratoriais das crianças durante o seu tratamento no nosso ambulatório de tuberculose para melhor avaliar novas propostas de tratamento ou exames diagnósticos para tuberculose em crianças. **Procedimentos do estudo:** Para as crianças com diagnóstico de tuberculose ativa ou tuberculose latente não serão realizados exames adicionais ou tratamentos diferentes. Serão analisados os registros dos prontuários e resultados de exames realizados durante o seguimento no ambulatório de pneumologia infantil. Para as crianças controles, sem o diagnóstico de tuberculose, será solicitado coleta de sangue e realização de prova tuberculínica.

Custo/ Reembolso para o participante: Não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, pela participação do (a) paciente neste estudo.

Confidencialidade da pesquisa: As informações adquiridas durante a entrevista serão analisadas apenas pelos pesquisadores. Futuramente, os resultados serão apresentados em congressos e/ou publicados em revistas científicas, ficando garantido que o (a) paciente não será identificado (a), ou seja, o seu nome não será divulgado.

II – Aceite em participar do estudo: Tendo recebido as informações sobre o projeto de pesquisa “**Estudo comparativo das respostas imunes celulares em crianças com diagnóstico de tuberculose ativa e latente e crianças saudáveis**” dos pesquisadores **Antônio Ruffino Neto, Jorgete Maria e Fernanda Aleixo Teixeira.**

Eu, _____,

abaixo assinado, declaro estar ciente: a) do objetivo deste estudo; b) da segurança de que o nome não será identificado e de que toda a informação obtida será estritamente confidencial; c) de que eu terei a liberdade de manifestar recusa em participar deste estudo; d) de que eu poderei contar com orientações que se fizerem necessárias; e) de que este documento foi elaborado em duas vias, devendo uma ficar comigo e outra com a pesquisadora.

Ribeirão Preto, ____ de _____ de 20 ____.

Assinatura do responsável legal pelo paciente

RG do responsável

Assinatura do pesquisador

11. APÊNDICE 3

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TALE

Título da pesquisa: “Estudo comparativo das respostas imunes celulares em crianças com diagnóstico de tuberculose ativa e latente e crianças saudáveis”.

Pesquisadores responsáveis: Prof. Dr. Antônio Ruffino Neto, Prof^ª Dr^ª Jorgete Maria e Silva, Dr^ª Fernanda Aleixo Teixeira.

Instituição: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP USP RP). Avenida Bandeirantes, 3900 - Monte Alegre, Ribeirão Preto - SP, 14049-900. Telefone: (16) 3602-1000.

I-Esclarecimentos ao participante da pesquisa:

Você está sendo convidado(a) a participar desta pesquisa como voluntário (a). Caso aceite que ele (ela) participe, favor assinar este documento ao final. A participação não é obrigatória e, a qualquer momento, você poderá desistir e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em seu seguimento ou tratamento.

Objetivo da pesquisa: Nosso principal objetivo é analisar os achados clínicos e laboratoriais das crianças durante o seu tratamento no nosso ambulatório de tuberculose para melhor avaliar novas propostas de tratamento ou exames diagnósticos para tuberculose em crianças. Procedimentos do estudo: Para as crianças com diagnóstico de tuberculose ativa ou tuberculose latente não serão realizados exames adicionais ou tratamentos diferentes. Serão analisados os registros dos prontuários e resultados de exames realizados durante o seguimento no ambulatório de pneumologia infantil. Para as crianças controles, sem o diagnóstico de tuberculose, será solicitado coleta de sangue e realização de prova tuberculínica.

Custo/ Reembolso para o participante: Não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, pela participação do (a) paciente neste estudo.

Confidencialidade da pesquisa: As informações adquiridas durante a entrevista serão analisadas apenas pelos pesquisadores. Futuramente, os resultados serão apresentados em congressos e/ou publicados em revistas científicas, ficando garantido que o (a) paciente não será identificado (a), ou seja, o seu nome não será divulgado.

II – Aceite em participar do estudo: Tendo recebido as informações sobre o projeto de pesquisa “Estudo comparativo das respostas imunes celulares em crianças com diagnóstico de tuberculose ativa e latente e crianças saudáveis” dos pesquisadores Antônio Ruffino Neto, Jorgete Maria e Fernanda Aleixo Teixeira.

Eu, _____, abaixo assinado, declaro estar ciente: a) do objetivo deste estudo; b) da segurança de que o nome não será identificado e de que toda a informação obtida será estritamente confidencial; c) de que eu terei a liberdade de manifestar recusa em participar deste estudo; d) de que eu poderei contar com orientações que se fizerem necessárias; e) de que este documento foi elaborado em duas vias, devendo uma ficar comigo e outra com a pesquisadora.

Ribeirão Preto, _____ de _____ de 20 _____.

Assinatura Datiloscópica
(se não alfabetizado)

Assinatura do participante

Responsável que assinou TCLE e testemunhou assentimento:

Assinatura: _____

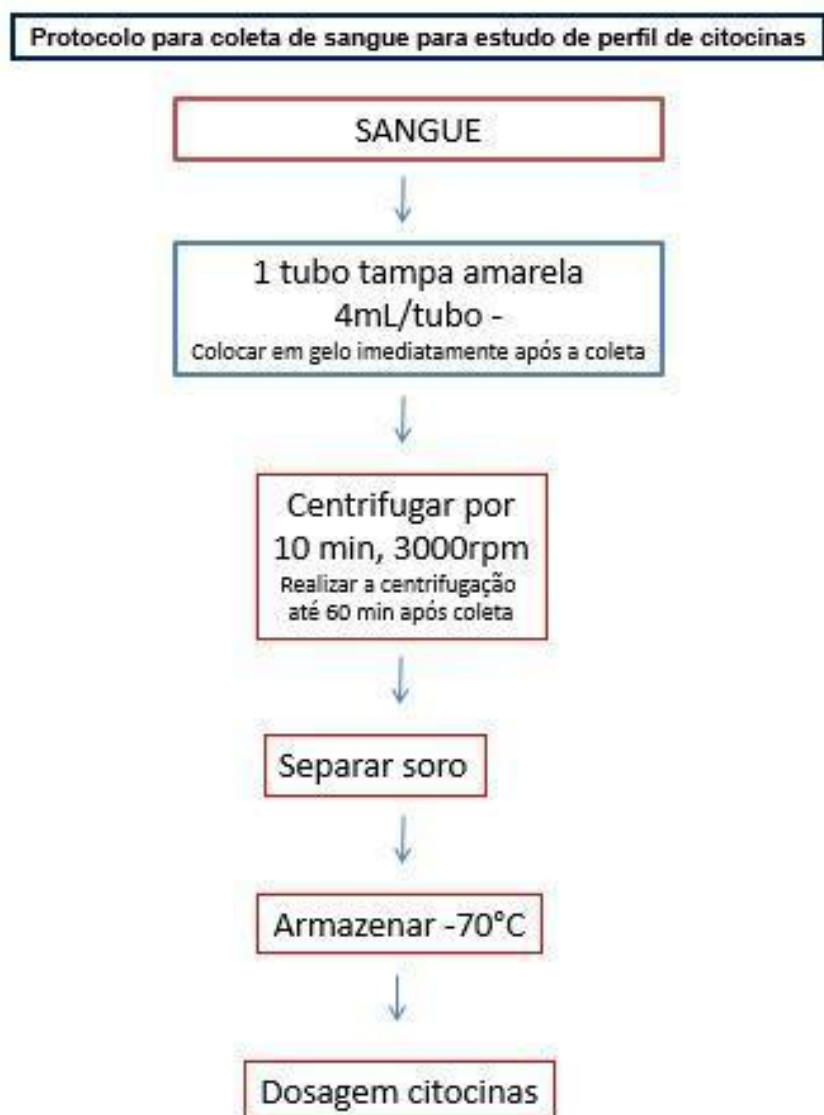
Nome: _____

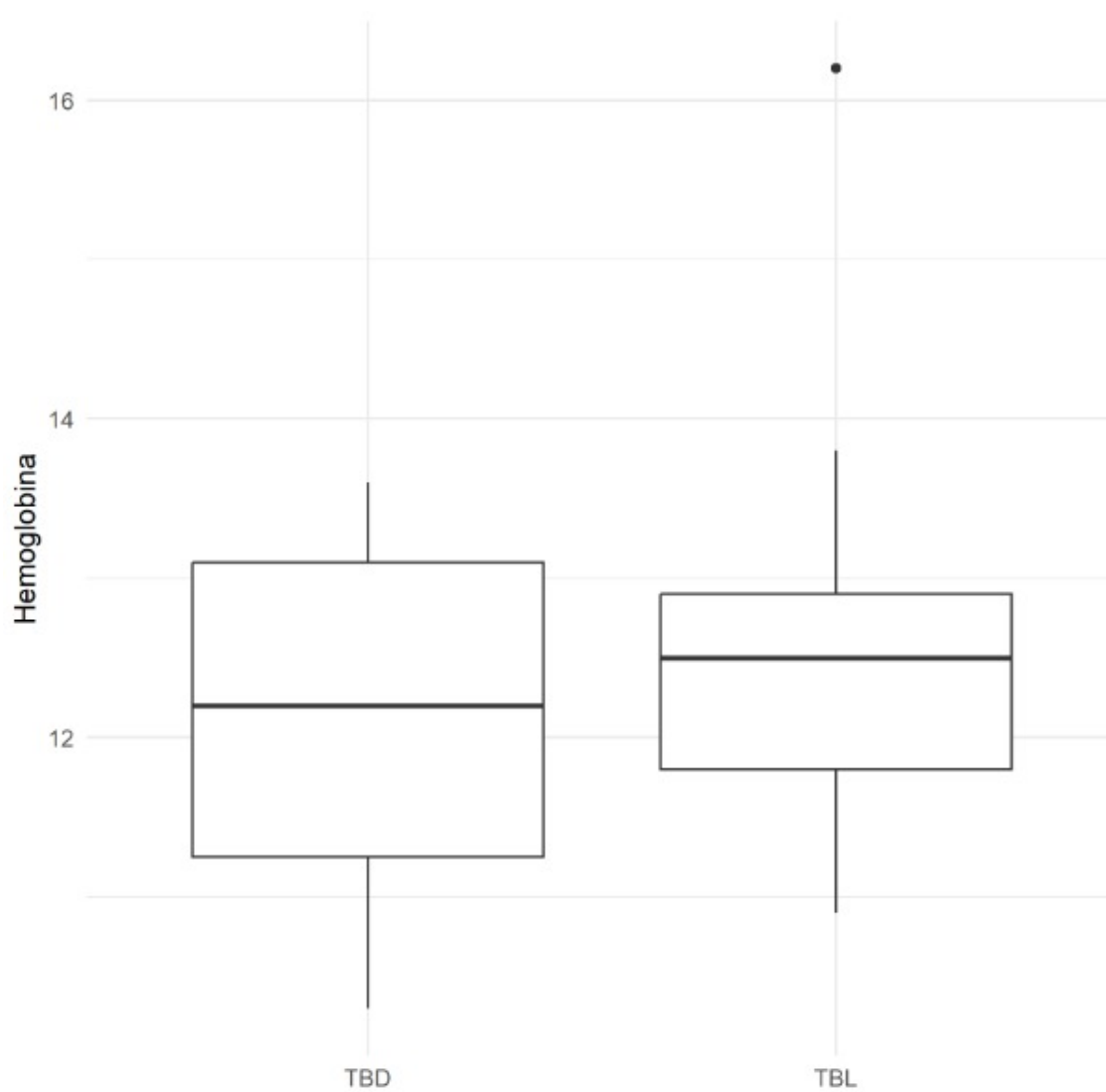
Pesquisador - assinatura: _____

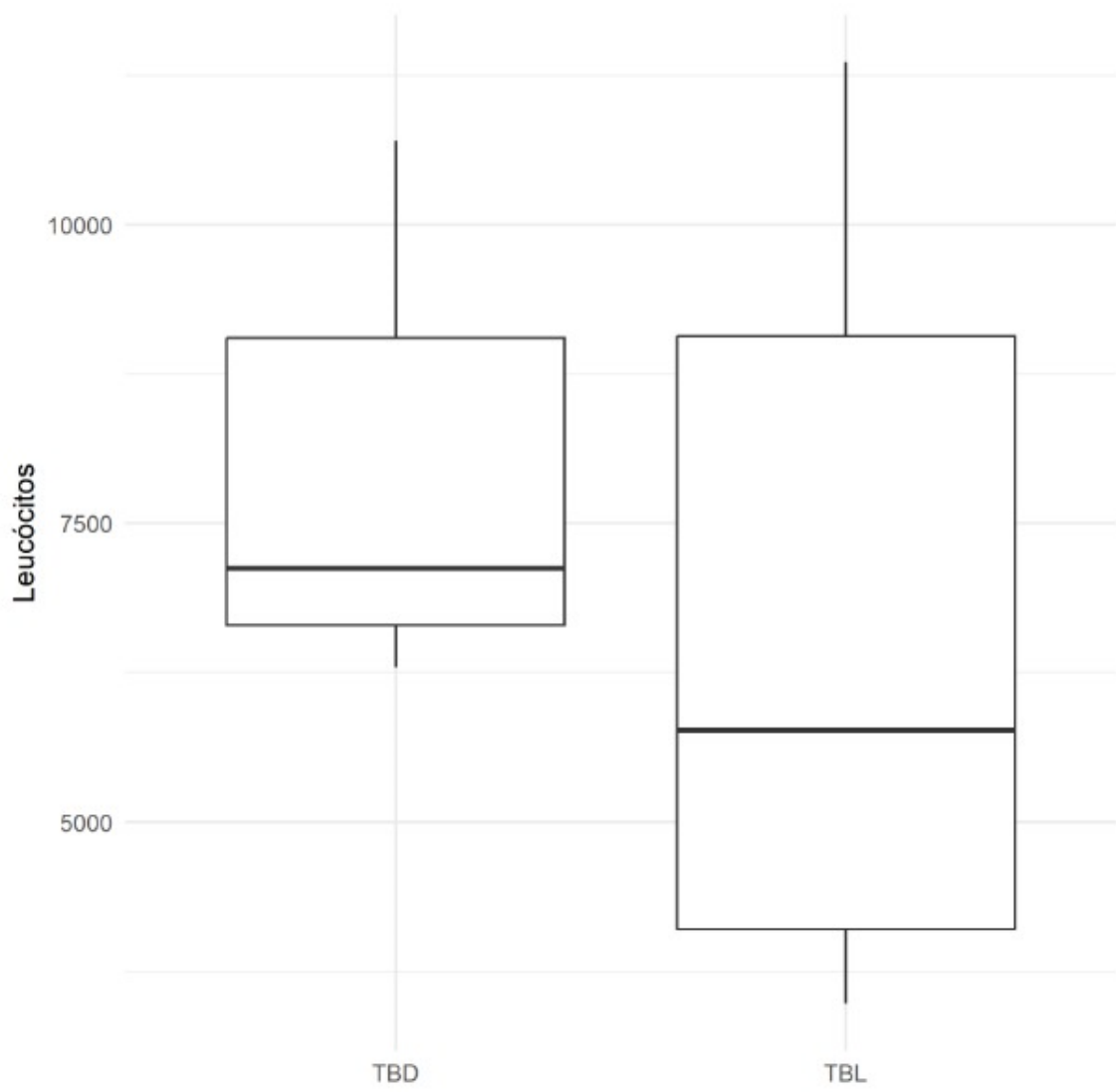
Nome do pesquisador: _____

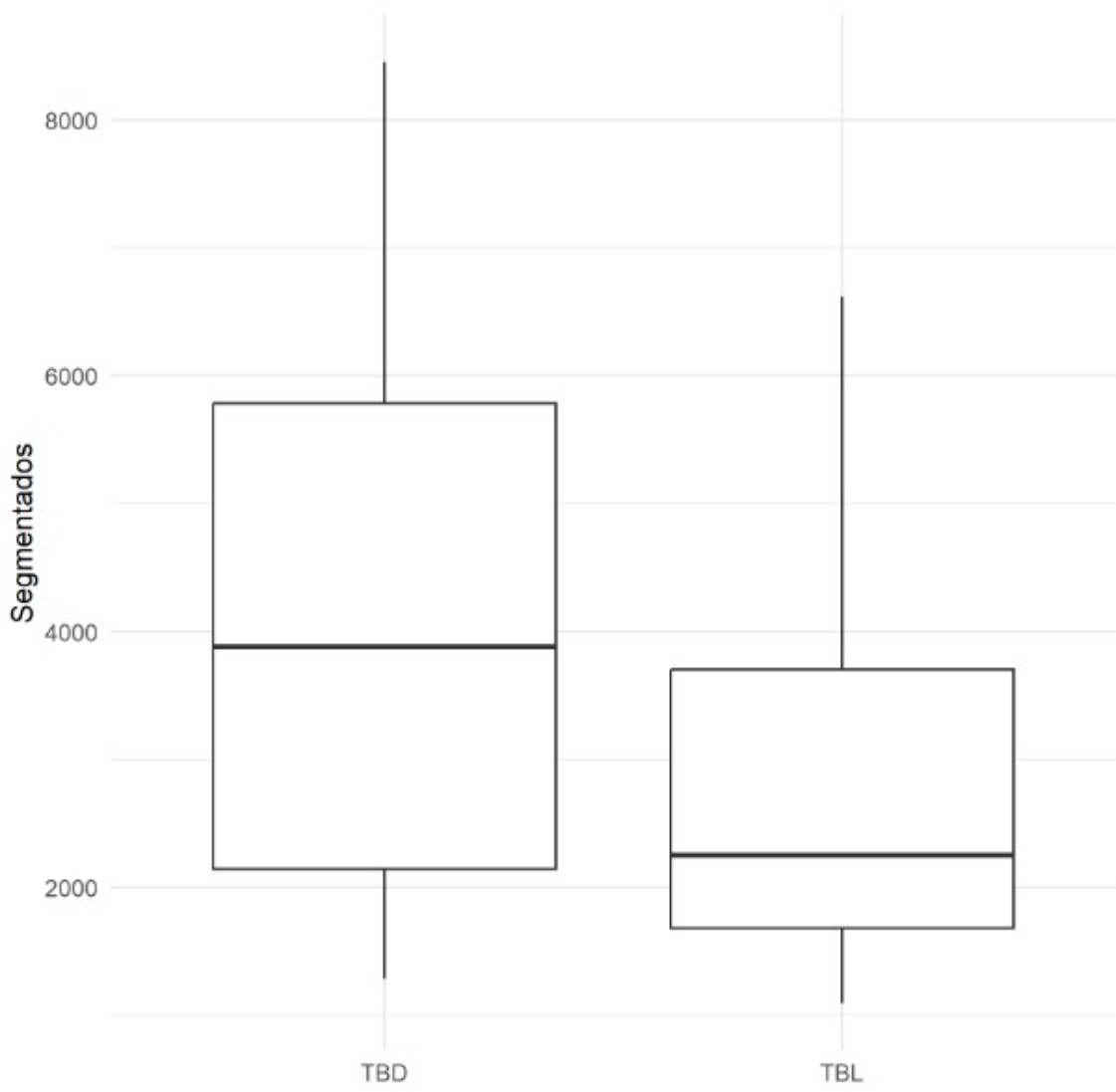
12. APÊNDICE 4

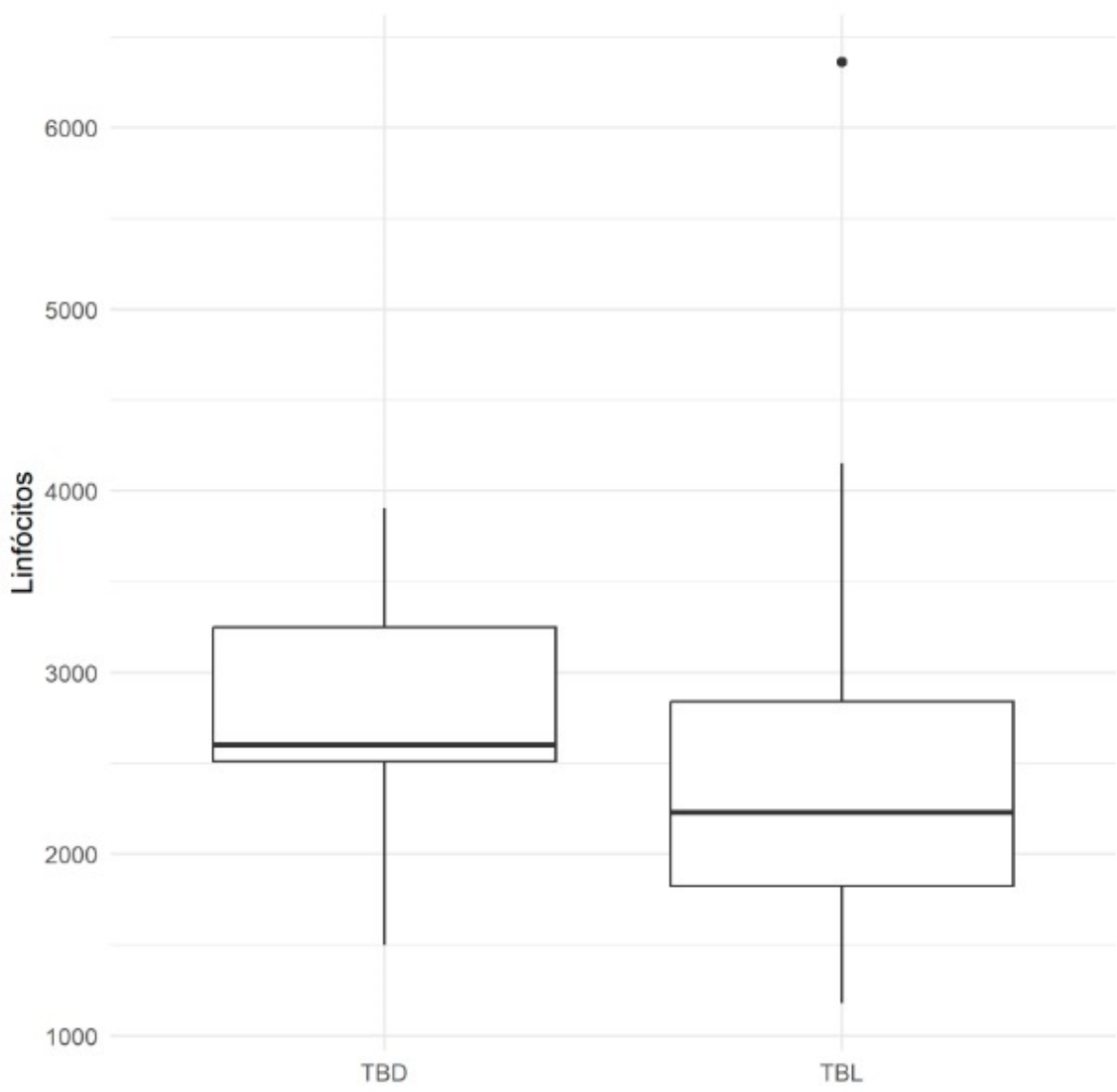
Protocolo para coleta de sangue para estudo de perfil de citocinas

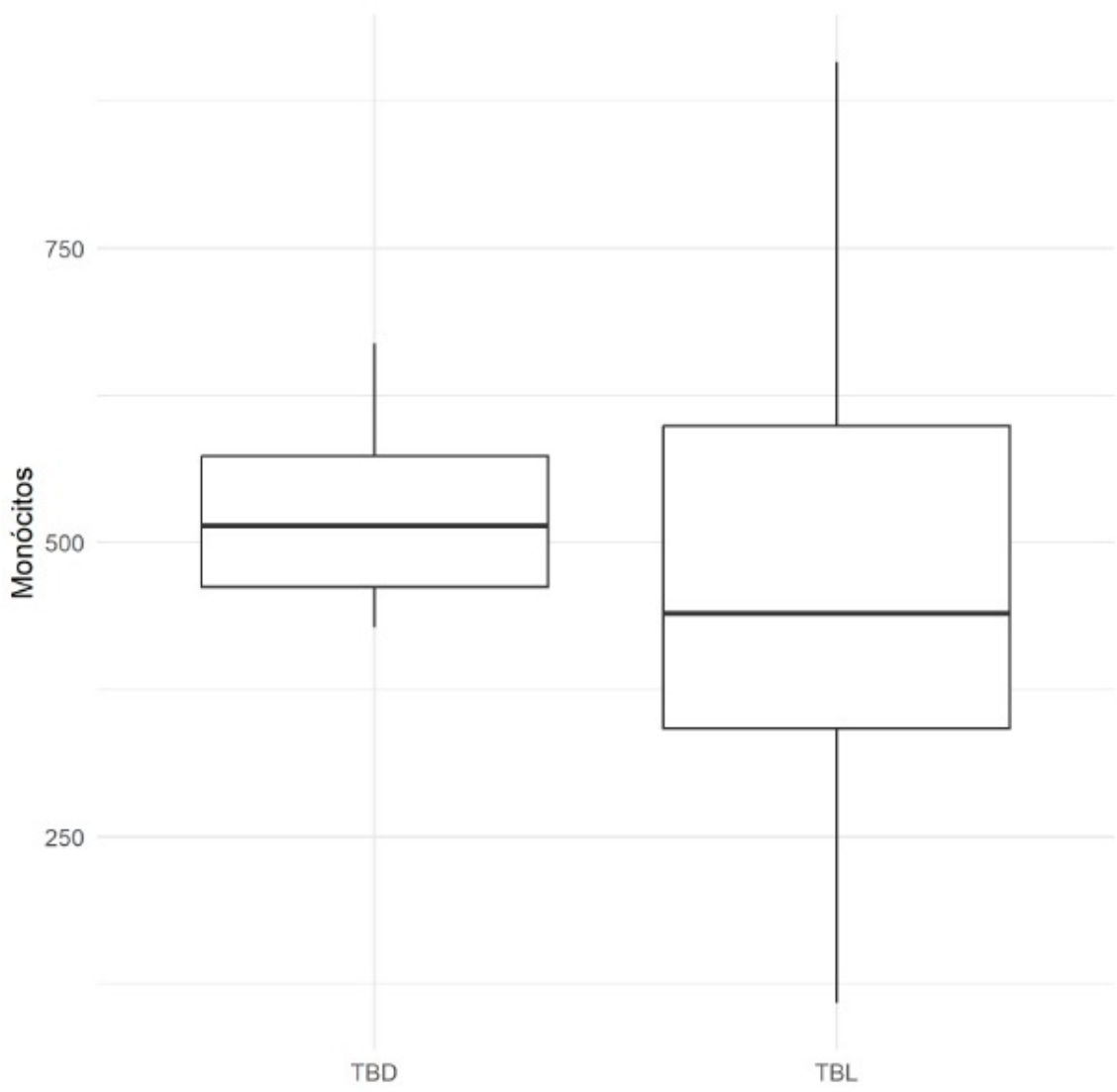


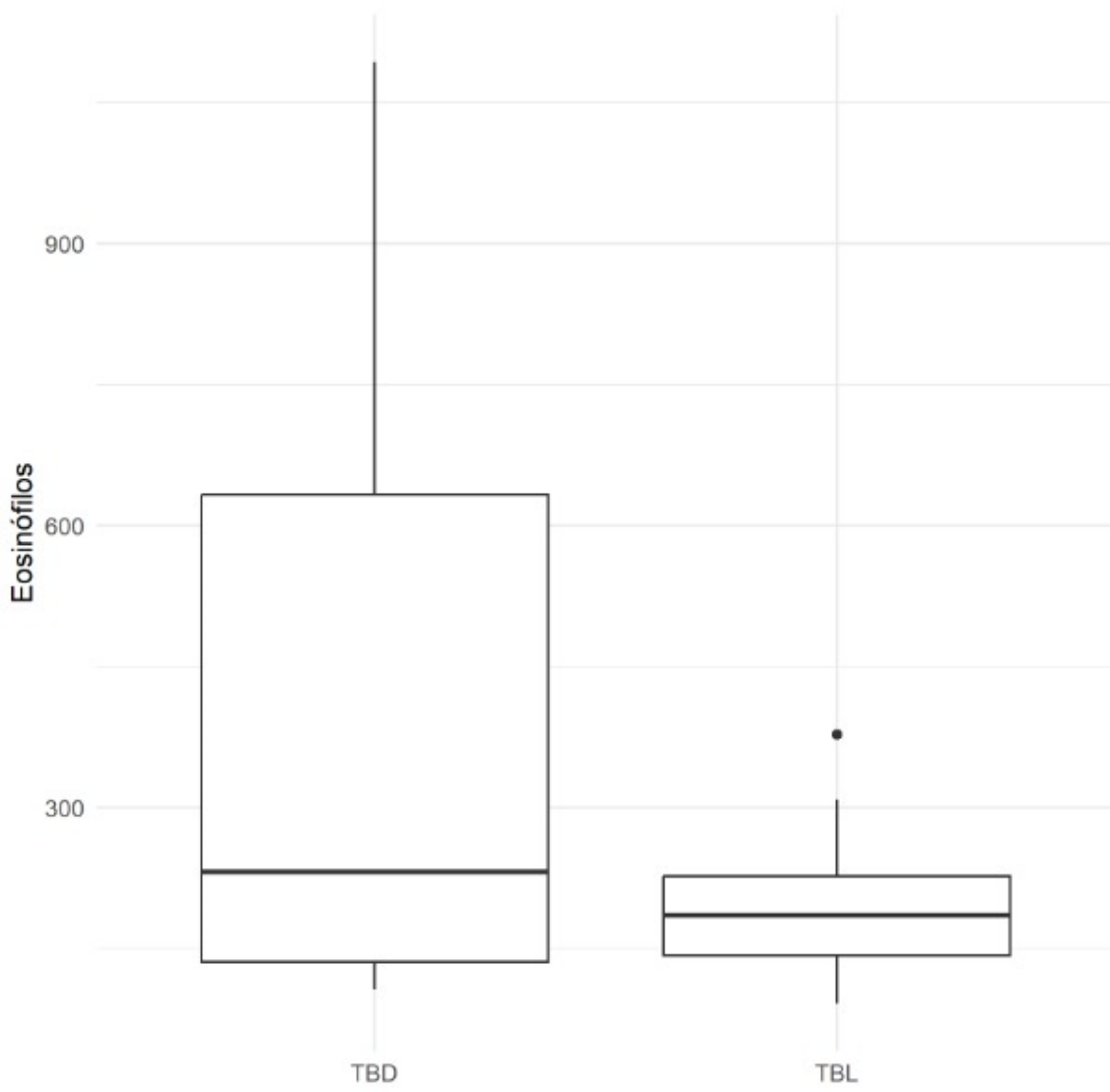
13. APÊNDICE 5

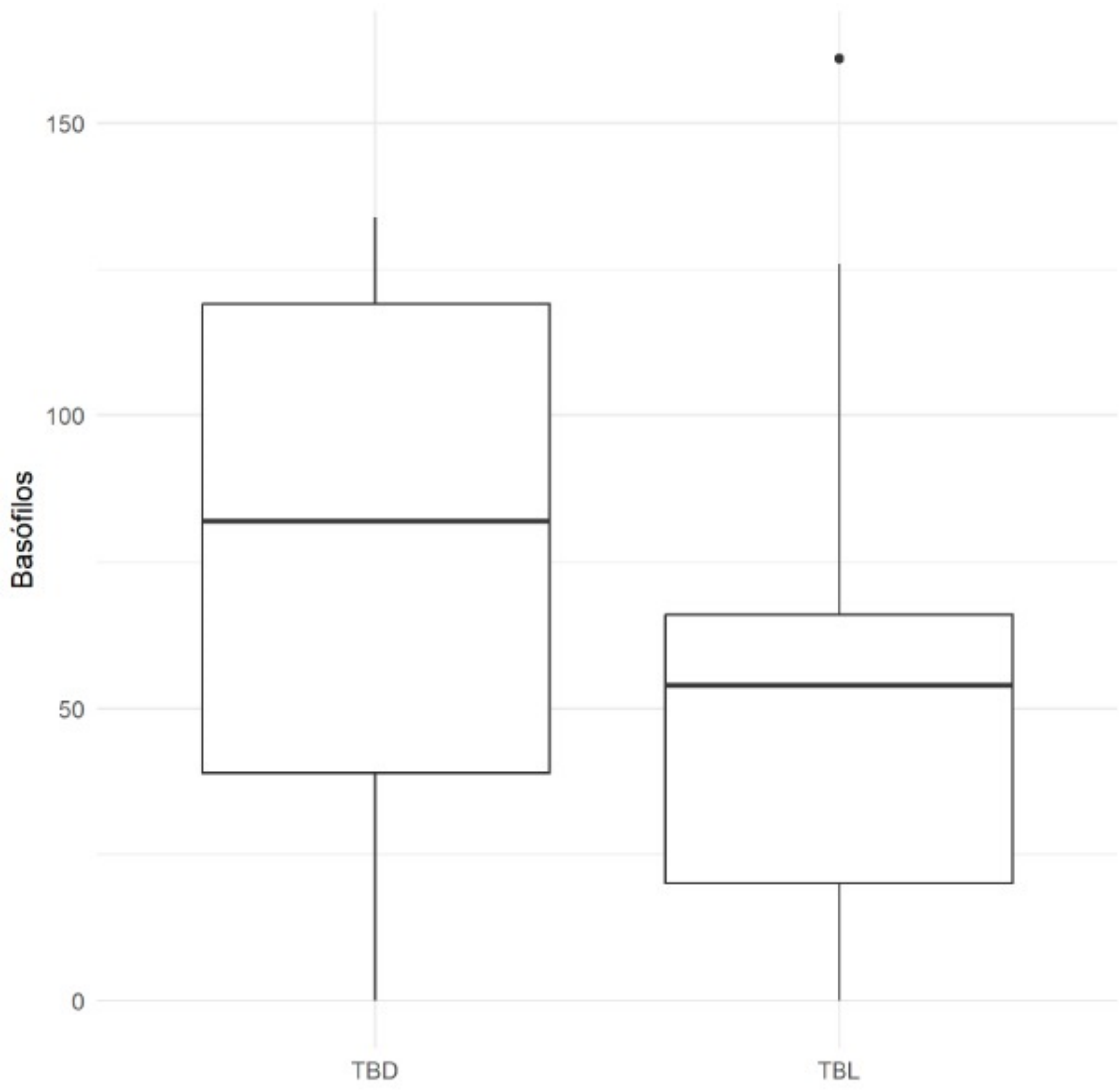


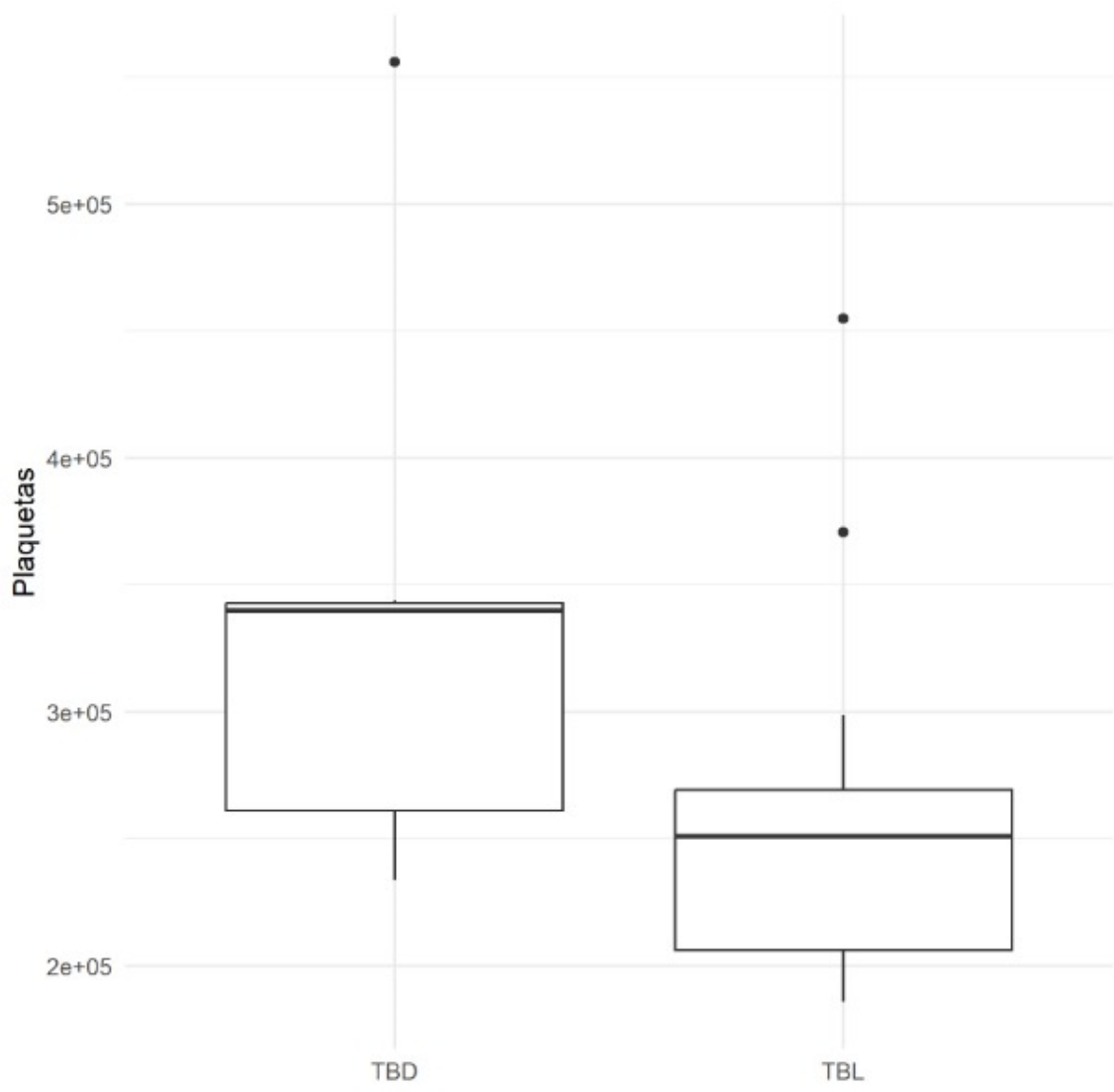


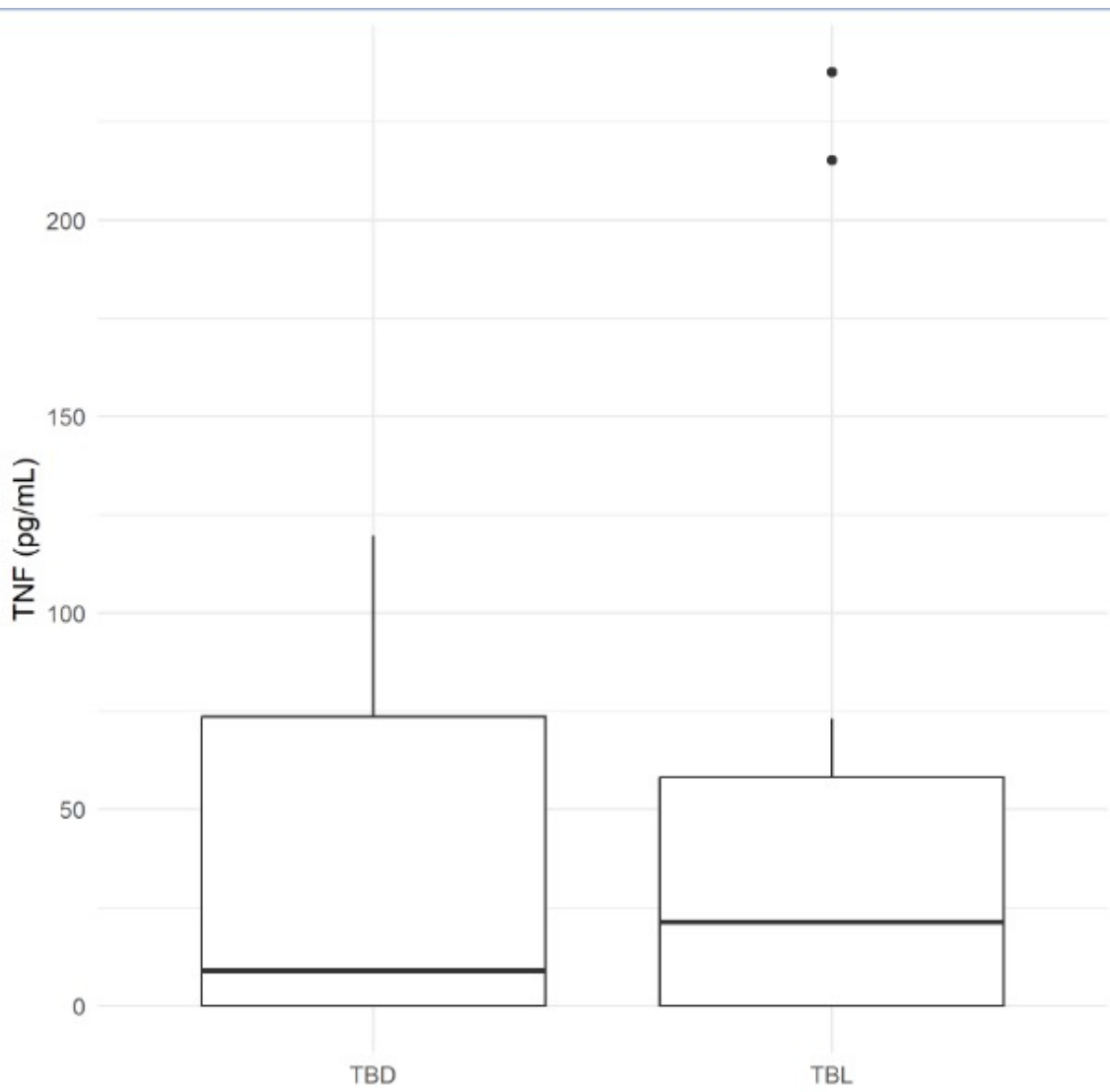


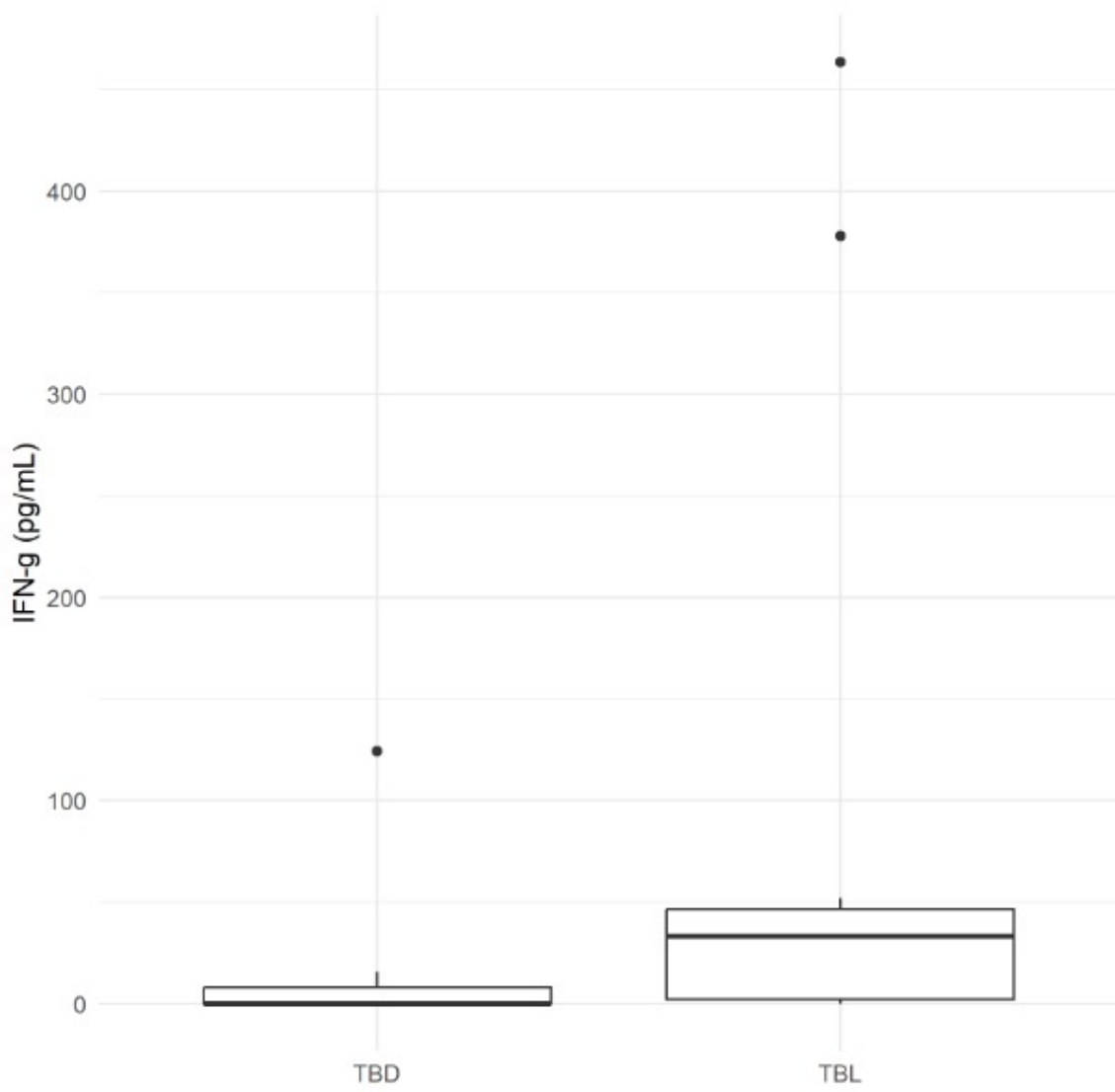


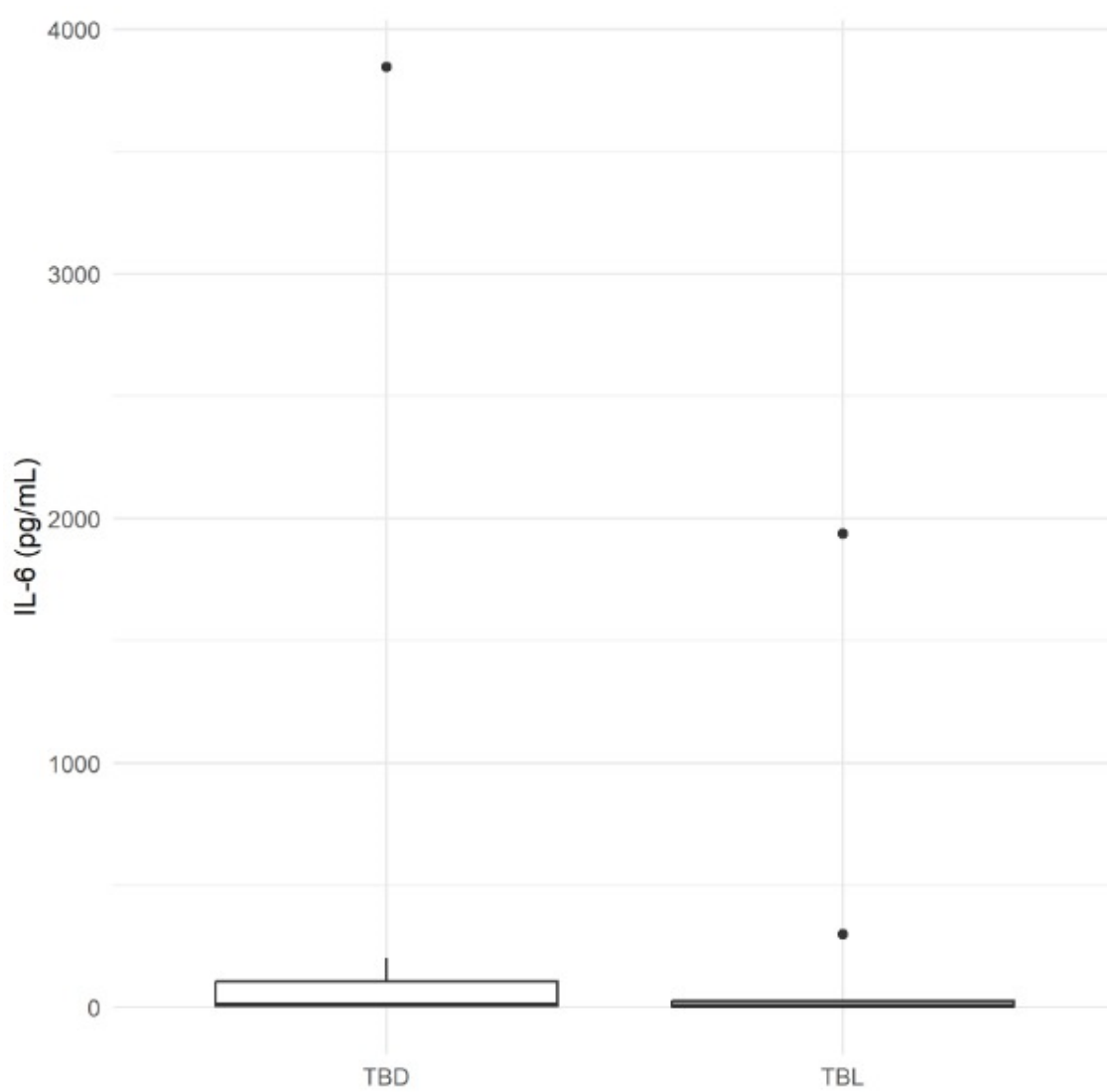


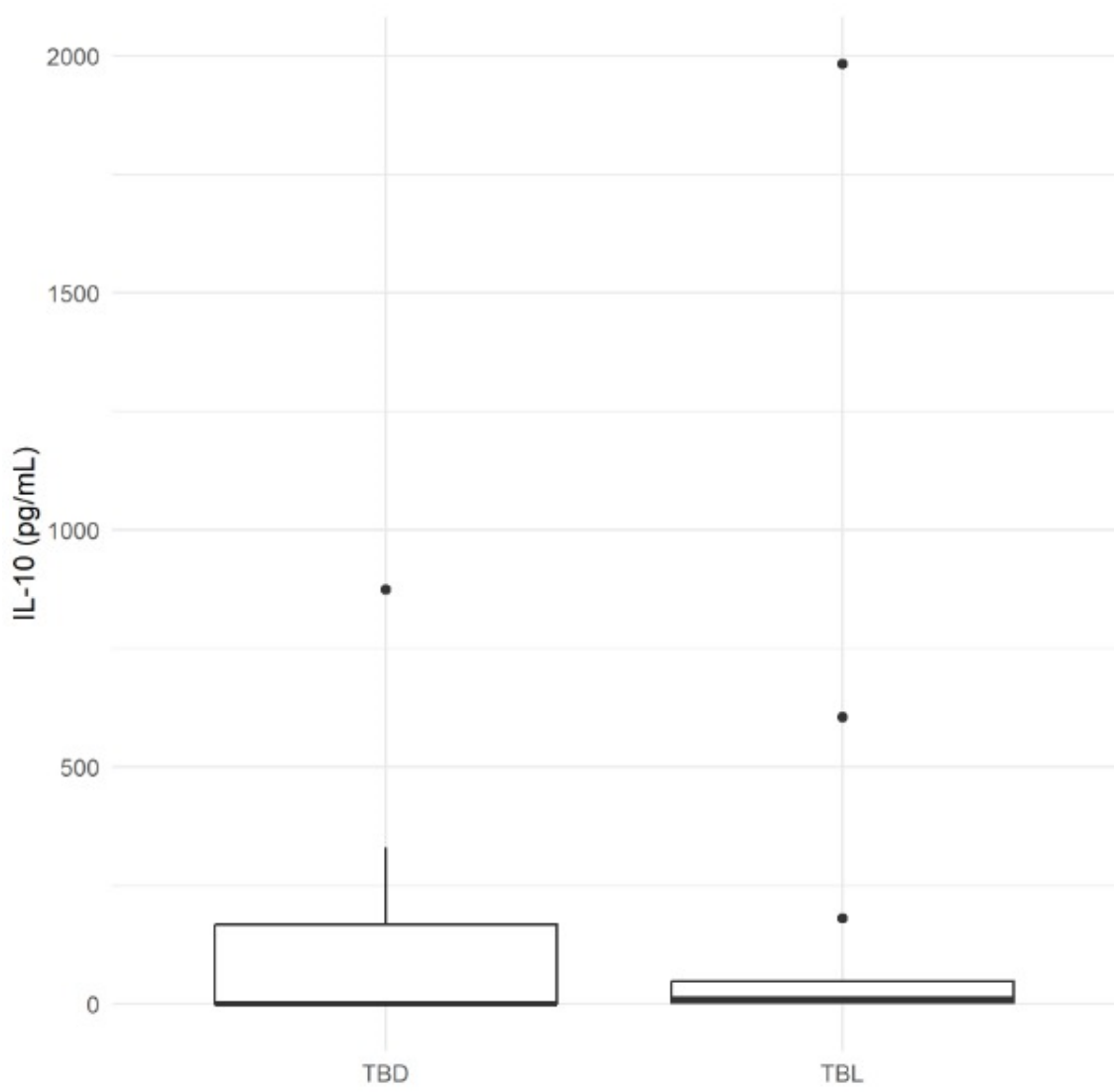












14. ANEXO 1

CARACTERIZAÇÃO SÓCIOECONÔMICA – ABEP 2015

Modelo de Questionário sugerido para aplicação

Agora vou fazer algumas perguntas sobre itens do domicílio para efeito de classificação econômica. Todos os itens de eletroeletrônicos que vou citar devem estar funcionando, incluindo os que estão guardados. Caso não estejam funcionando, considere apenas se tiver intenção de consertar ou repor nos próximos seis meses.

INSTRUÇÃO: Todos os itens devem ser perguntados pelo entrevistador e respondidos pelo entrevistado.

Vamos começar? No domicílio tem_____ (LEIA CADA ITEM)

ITENS DE CONFORTO	NÃO POSSUI	QUANTIDADE QUE POSSUI			
		1	2	3	4+
Quantidade de automóveis de passeio exclusivamente para uso particular					
Quantidade de empregados mensalistas, considerando apenas os que trabalham pelo menos cinco dias por semana					
Quantidade de máquinas de lavar roupa, excluindo tanquinho					
Quantidade de banheiros					
DVD, incluindo qualquer dispositivo que leia DVD e desconsiderando DVD de automóvel					
Quantidade de geladeiras					
Quantidade de <i>freezers</i> independentes ou parte da geladeira duplex					
Quantidade de microcomputadores, considerando computadores de mesa, laptops, notebooks e netbooks e desconsiderando tablets, palms ou smartphones					
Quantidade de lavadora de louças					
Quantidade de fornos de micro-ondas					
Quantidade de motocicletas, desconsiderando as usadas exclusivamente para uso profissional					
Quantidade de máquinas secadoras de roupas, considerando lava e seca					

A água utilizada neste domicílio é proveniente de?	
1	Rede geral de distribuição
2	Poço ou nascente
3	Outro meio

Considerando o trecho da rua do seu domicílio, você diria que a rua é:	
1	Asfaltada/Pavimentada
2	Terra/Cascalho

Qual é o grau de instrução do chefe da família? Considere como chefe da família a pessoa que contribui com a maior parte da renda do domicílio.

Nomenclatura atual	Nomenclatura anterior
Analfabeto / Fundamental I incompleto	Analfabeto/Primário Incompleto
Fundamental I completo / Fundamental II incompleto	Primário Completo/Ginásio Incompleto
Fundamental completo/Médio incompleto	Ginásio Completo/Colegial Incompleto
Médio completo/Superior incompleto	Colegial Completo/Superior Incompleto
Superior completo	Superior Completo

SISTEMA DE PONTOS

Variáveis

	Quantidade				
	0	1	2	3	4 ou +
Banheiros	0	3	7	10	14
Empregados domésticos	0	3	7	10	13
Automóveis	0	3	5	8	11
Microcomputador	0	3	6	8	11
Lava louca	0	3	6	6	6
Geladeira	0	2	3	5	5
Freezer	0	2	4	6	6
Lava roupa	0	2	4	6	6
DVD	0	1	3	4	6
Micro-ondas	0	2	4	4	4
Motocicleta	0	1	3	3	3
Secadora roupa	0	2	2	2	2

Grau de instrução do chefe de família e acesso a serviços públicos

Escolaridade da pessoa de referência	
Analfabeto / Fundamental I incompleto	0
Fundamental I completo / Fundamental II incompleto	1
Fundamental II completo / Médio incompleto	2
Médio completo / Superior incompleto	4
Superior completo	7
Serviços públicos	
	Não Sim
Água encanada	0 4
Rua pavimentada	0 2