

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Perfil das crianças e adolescentes com tuberculose pleural assistidas pelo serviço de
Pneumologia Pediátrica de um hospital infantil de referência do sul do Brasil

Magda Lunelli

PORTO ALEGRE, 2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

Perfil das crianças e adolescentes com tuberculose pleural assistidas pelo serviço de
Pneumologia Pediátrica de um hospital infantil de referência do sul do Brasil

Magda Lunelli

Dissertação apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Ciências Pneumológicas,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como
requisito parcial para a obtenção do título de
Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Gilberto Bueno Fischer

PORTO ALEGRE, 2017

CIP - Catalogação na Publicação

Lunelli, Magda

Perfil das crianças e adolescentes com tuberculose pleural assistidas pelo serviço de Pneumologia Pediátrica de um hospital infantil de referência do sul do Brasil / Magda Lunelli. -- 2017.
71 f.

Orientador: Gilberto Bueno Fischer.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Tuberculose. 2. Derrame Pleural. 3. Crianças e Adolescentes. I. Fischer, Gilberto Bueno, orient.
II. Título.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	6
LISTA DE TABELAS	8
LISTA DE FIGURAS E QUADROS	9
RESUMO.....	10
ABSTRACT.....	12
1. INTRODUÇÃO	13
2. REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1 TUBERCULOSE PLEURAL	15
2.1.1 Epidemiologia	15
2.1.2 Definição	15
2.1.3 Fisiopatogenia	16
2.1.4 Manifestações Clínicas	20
2.1.5 Diagnóstico Clínico	19
2.1.6 Exames Complementares	21
2.1.7 Derrame Pleural	28
2.1.8 Diagnóstico Diferencial em Crianças.....	34
2.1.9 Complicações da Tuberculose Pleural	35
3. JUSTIFICATIVA	37
4. OBJETIVOS	38
4.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	38
4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	38
5. PACIENTES E MÉTODOS.....	39
5.1 TIPO DE ESTUDO	39
5.2 LOCAL E POPULAÇÃO DO ESTUDO	39
5.3 AMOSTRA	39
5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	39
5.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	40
5.6 MÉTODOS DE COLETA DE DADOS	40
5.7 VARIÁVEIS	40
5.8 MÉTODOS DE PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS.....	41
5.9 ASPÉCTOS ÉTICOS.....	41
6. REFERÊNCIAS	43
7. ARTIGO.....	49

RESUMO	50
INTRODUÇÃO.....	51
PACIENTES E MÉTODOS	53
RESULTADOS	54
DISCUSSÃO.....	56
CONCLUSÃO	58
REFERÊNCIAS	59
LEGENDAS DAS TABELAS E FIGURAS	60
TABELAS.....	61
FIGURAS.....	65
8. CONCLUSÃO.....	67
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	68
ANEXOS E APÊNDICES	69
ANEXO A – APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA	69
APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS.....	70

LISTA DE ABREVIATURAS

ADA	adenosina deaminase
APC	<i>Antigen Presenting Cells</i> (Célula apresentadora de antígeno)
B7	proteína expressada por células apresentadoras de antígenos
BAAR	bacilo álcool-ácido resistente
BCG	<i>Bacillus Calmette-Guérin</i>
CTH1	Célula T <i>helper</i> Tipo 1 (linfócito T responsável pela imunidade tardia ou celular)
CTH2	Célula T <i>helper</i> Tipo 2 (linfócito T responsável pela imunidade humoral)
DHL	desidrogenase láctica
DP	derrame pleural
HCSA	Hospital da Criança Santo Antônio
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> (vírus da imunodeficiência humana)
IFN- γ	interferon gama
IL	interleucina
IMC	índice de massa corporal
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Proteína C Reativa (<i>Polymerase Chain Reaction</i>)
SIDA	síndrome de imunodeficiência adquirida
TB	tuberculose

TBP	tuberculose pleural
TC	tomografia computadorizada
TNF	<i>Tumor Necrosis Fator</i> (fator de necrose tumoral)
TT	teste tuberculínico
US	ultrassonografia
VATS	<i>Video-assisted thoracic surgery</i> (cirurgia torácica assistida por vídeo)

LISTA DE TABELAS

TABELAS DO ARTIGO

Tabela 1 – Critérios para determinação diagnóstica de tuberculose pleural nos pacientes do estudo	61
Tabela 2 – Dados demográficos e informações clínicas dos pacientes com tuberculose pleural	62
Tabela 3 – Análise do líquido pleural dos pacientes com tuberculose pleural.....	63
Tabela 4 – Características dos exames complementares realizados pelos pacientes com tuberculose pleural.....	64

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

FIGURAS E QUADROS DA REVISÃO DE LITERATURA

- Figura 1** – Resposta imunológica e biomarcadores observados no derrame pleural tuberculoso. (Adaptado de Ferreiro L, San José E, Valdés L. Derrame pleural tuberculoso. Arch Bronconeumol. 2014)17
- Quadro 1** – Causas de testes cutâneos falso-positivos e falso-negativos23

FIGURAS DO ARTIGO

- Figura 1** – Radiograma de tórax evidenciando derrame pleural à direita em criança de 12 anos com tuberculose pleural65
- Figura 2** – Teste tuberculínico em paciente de 3 anos de idade com diagnóstico de tuberculose pleural demonstrando área de endureção com flictenas.....65
- Figura 3** – Exame histopatológico de biópsia pleural de paciente com tuberculose pleural, demonstrando granuloma caseoso66

RESUMO

Introdução: O diagnóstico de tuberculose pleural é desafiador, e seu atraso pode gerar internações prolongadas e uso desnecessário de antibióticos. Poucos estudos caracterizam a população pediátrica com derrame pleural tuberculoso, contribuindo para que o diagnóstico seja negligenciado.

Objetivo: Analisar as características das crianças e adolescentes com diagnóstico de tuberculose pleural atendidas em um serviço de pneumologia pediátrica no sul do Brasil no período entre janeiro de 2007 e dezembro de 2016.

Metodologia: Trata-se de um estudo descritivo no qual revisou-se as características de crianças e adolescentes internados no Hospital da Criança Santo Antônio de Porto Alegre, sul do Brasil, com diagnóstico de tuberculose pleural, baseado: 1) na presença do bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) ou cultura positiva para *Mycobacterium tuberculosis* em amostra de escarro, aspirado gástrico, líquido pleural ou material de biópsia; 2) exame anatomopatológico de biópsia pleural demonstrando granuloma com ou sem necrose caseosa; 3) quadro clínico sugestivo de TBP associado à presença de derrame pleural e teste tuberculínico cutâneo maior ou igual a 10 mm (teste positivo, conforme definições da OMS) em pacientes com pelo menos um dos seguintes: história de contato com adulto com relato de tuberculose, predomínio de linfócitos à análise celular do líquido pleural, quantificação de ADA no líquido pleural maior ou igual a 40 U/L; ou 4) na melhora do quadro clínico e radiológico após tratamento com drogas tuberculostáticas. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de ética e pesquisa da Irmandade Santa Casa de Misericórdia. Os dados foram registrados em Excel® e analisados através do programa estatístico SPSS versão 20.0.

Resultados: Durante o período estudado, foram identificadas 59 crianças e adolescentes com diagnóstico de tuberculose pleural. A média de idade foi de 10,9 anos. A maioria (63%) era do sexo masculino. Em 70% dos casos havia história de contato com provável transmissor da tuberculose. Os sintomas mais comuns observados foram febre, tosse e dor torácica. A mediana de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi 14 dias. Cerca de 80% fizeram uso de antibioticoterapia para tratamento de pneumonia comunitária, antes do diagnóstico de tuberculose pleural, e destes 43% usaram 2 ou mais antibióticos. Na análise do líquido pleural observou-se predomínio de linfócitos; não houve diferença significativa quando comparados o tempo do início dos sintomas e o predomínio de linfócitos no líquido pleural. A adenosina deaminase (ADA) foi maior ou igual a 40UI/L em 84% dos pacientes. Quando comparados os valores de ADA em diferentes faixas etárias não houve diferença significativa entre os grupos. A biópsia pleural foi realizada em 85% dos casos, desses 88% apresentavam granuloma. A cultura do material de biópsia foi positiva em 6 pacientes.

Conclusões: Nesta série de casos observou-se tempo prolongado entre o início dos sintomas e o diagnóstico, além de uso desnecessário de antibiótico em número significativo de pacientes. Não está bem esclarecido o motivo do elevado número de

casos observados neste estudo. A alta prevalência de tuberculose pulmonar em adultos em Porto Alegre poderia explicar parcialmente esse achado.

Palavras chave: Tuberculose, Derrame Pleural, Crianças e Adolescentes.

ABSTRACT

Introduction: The diagnosis of pleural tuberculosis is challenging, and its delay can lead to prolonged hospitalizations and unnecessary use of antibiotics. Few studies characterize the pediatric population with tuberculous pleural effusion, contributing to an overlooked diagnosis.

Objective: To analyze the characteristics of children and adolescents diagnosed with pleural tuberculosis treated at a pediatric pulmonology service in southern Brazil between January 2007 and December 2016.

Methodology: This is a retrospective descriptive study carried out through a review of the characteristics of children and adolescents hospitalized at the Hospital da Crianças Santo Antônio in Porto Alegre, southern Brazil, with a diagnosis of pleural tuberculosis based on: 1) the presence of alcohol-acid resistant bacilli (BAAR) or positive culture for *Mycobacterium tuberculosis* in sputum sample, gastric aspirate, pleural fluid or biopsy material; 2) histopathological examination of pleural biopsy showing granuloma with or without caseous necrosis; 3) clinical status suggestive of TB associated with the presence of pleural effusion and cutaneous tuberculin skin test greater than or equal to 10 mm (positive test, according to WHO definitions) in patients with at least one of the following: history of contact with an adult with tuberculosis, predominance of lymphocytes to cellular analysis of pleural fluid, ADA quantification in pleural fluid greater or equal to 40 U / L; or 4) improvement of clinical and radiological status after treatment with tuberculostatic drugs. The research project was approved by the Ethics and Research Committee of the Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Data were recorded in Excel® and analyzed using the SPSS statistical program version 20.0.

Results: During the study period, 59 children and adolescents with a diagnosis of pleural tuberculosis were identified. The mean age was 10.9 years. The majority (63%) were male. In 70% of cases there was a history of contact with probable tuberculosis transmitter. The most common symptoms observed were fever, cough and chest pain. The median time between onset of symptoms and diagnosis was 14 days. About 80% used antibiotics to treat bacterial pneumonia prior to diagnosis, of which 43% used 2 or more antibiotics. In the pleural fluid analysis, there was a predominance of lymphocytes, there was no significant difference when compared to the time of onset of symptoms and the predominance of lymphocytes. Adenosine deaminase (ADA) was greater than or equal to 40 IU / L in 84% of patients. There was no significant difference between groups when comparing ADA values in different age groups. Pleural biopsy was performed in 85% of the cases, of which 88% had granuloma. The culture of the biopsy material was positive in 6 patients.

Conclusions: In this series of cases, there was a prolonged time between the onset of symptoms and the diagnosis, in addition to unnecessary use of antibiotics in a significant number. The reason for the high number of cases observed in this study is unclear. The high prevalence of pulmonary tuberculosis in adults in Porto Alegre could partially explain this finding.

Keywords: Tuberculosis, Pleural effusion, children and adolescents

1. INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é um problema mundial de saúde devido sua grande morbidade e mortalidade (1). O Brasil está entre os países priorizados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) no controle da doença, por apresentar um dos maiores números absolutos dos casos mundiais de TB. O Rio Grande do Sul tem o maior coeficiente de incidência da região sul do Brasil (42,4/100mil habitantes), assim como Porto Alegre, está entre as cidades brasileiras com maior coeficiente de incidência (99,3/100mil habitantes em 2014) (2).

Crianças, com idade inferior a 15 anos, representaram 6,3% dos casos notificados mundialmente em 2015, de acordo com a OMS (3). A TB pulmonar é o tipo mais frequentemente observado em crianças; porém, cerca de 30 a 40% destas, apresentam tuberculose extrapulmonar (4). Nas crianças, o diagnóstico de TB muitas vezes é difícil de ser determinado e, o seu diagnóstico tardio pode acarretar danos pulmonares e complicações extrapulmonares (5, 6).

A tuberculose pleural (TBP) é uma das apresentações mais comum da TB extrapulmonar em indivíduos adultos (1), além de ser a causa mais comum de derrame pleural em todo o mundo (7-10). Entretanto, existem poucos dados sobre a prevalência específica em crianças, pois a maioria das publicações sobre TBP não analisa separadamente a população adulta e a população pediátrica (10).

O diagnóstico da TB na criança relaciona-se com transmissão recente; entretanto, a dificuldade em isolar o *M. tuberculosis* nas crianças doentes, faz com que o diagnóstico seja baseado em indicações indiretas, tais como: critérios epidemiológicos, radiológicos, clínicos e na resposta ao teste tuberculínico (TT) (11).

Embora, alguns estudos sugiram que deve-se sempre considerar a TBP como diagnóstico diferencial em crianças com derrames pleurais (DP) isolados e não toxêmicas, a literatura ainda carece de bons estudos que caracterizem crianças com TBP (10). Com objetivo de descrever as características dos pacientes pediátricos com tuberculose pleural, esse estudo discorre sobre os achados clínicos e

laboratoriais dos pacientes que, durante internação em um Hospital Pediátrico de referência no sul do Brasil, tiveram diagnóstico confirmado de TBP.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 TUBERCULOSE PLEURAL

2.1.1 Epidemiologia

Existem poucos dados sobre a prevalência específica da TBP em crianças, apesar de se saber que a resposta imunológica e a fisiopatologia da doença diferem-se quando comparados adultos a crianças (3, 10). Os poucos estudos demonstram que a incidência da doença pleural tuberculosa varia conforme os países analisados e a presença de coinfeção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) (8-10), sendo descritos em uma frequência que varia entre 4 e 22% (10, 12-14). Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul representam cerca de 50% dos casos mundiais de TB (4), supondo-se assim uma grande prevalência da doença entre as crianças brasileiras.

Enquanto a TBP é a apresentação mais comum da tuberculose extrapulmonar em adultos sem HIV (1) e a causa mais frequente de derrame pleural em adultos jovens (7), nas crianças, estudos demonstra que a tuberculose extrapulmonar representa apenas 20% dos casos de TB, pois a apresentação mais frequente nessa faixa etária é a TB ganglionar periférica (1).

2.1.2 Definição

A TBP é definida através da identificação do *Mycobacterium tuberculosis* na microscopia do esfregaço do líquido pleural ou escarro (coloração pelo método de Ziehl-Neelsen), cultura de líquido pleural ou de material de biópsia pleural, em associação com achados clínicos e/ou de imagem compatíveis com infecção pleural (4, 15, 16).

Quando esses testes forem negativos, a TBP pode ser definida através de evidências clínicas, laboratoriais, radiográficas e/ou histopatológicas, em associação

com uma reação positiva ao teste tuberculínico (TT) e/ou história de exposição à TB, após serem excluídas outras doenças granulomatosas (4, 15, 16).

2.1.3 Fisiopatogenia

Normalmente, no espaço pleural há pouca quantidade de fluido (cerca de $0,26 \pm 0,1$ ml/kg de peso corporal) permitindo que os pulmões se expandam e desinfram com mínimo atrito durante os movimentos respiratórios. Esse líquido pleural origina-se normalmente nos capilares da pleura parietal; é filtrado no espaço pleural e, então absorvido pelos linfáticos da pleura parietal. Os derrames pleurais ocorrem sempre que a taxa de formação de líquido pleural excede a sua taxa de reabsorção (17). Os DP dividem-se em transudatos e exsudatos; e o DP que é observado na tuberculose pleural é denominado exsudato (18, 19).

O *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) é uma bactéria da família *Mycobacteriaceae*, e o agente causador da maioria dos casos de tuberculose (TB). Foi isolado por Robert Koch em 1882 (20). O derrame pleural causado pela infecção por esse bacilo pode ser uma manifestação de infecção primária ou reativada, sendo a última mais frequente em adultos de países desenvolvidos (21, 22).

Inicialmente achava-se que a TBP era sempre uma forma primária da TB, pois acometia mais crianças e jovens, além de apresentar reatividade à tuberculina pouco prolongada. Entretanto, ao se observar uma média maior de idade dos pacientes acometidos se passou a associar-se a TBP com reativação da doença (7). Em crianças a maioria dos casos de TBP é uma manifestação da infecção primária por tuberculose.

A maioria dos autores defende a teoria de que a infecção pela micobactéria não é a causa imediata do derrame pleural tuberculoso. Defende-se que o último resulte da ruptura de um foco caseoso subpleural para dentro do espaço pleural (7, 18, 21-23), por contiguidade da lesão pulmonar, por ruptura de gânglio mediastinal ou por via hematogênica/linfática (24), estando a última relacionada à reativação da tuberculose (9). Essa ruptura ocorre geralmente após 6 a 12 semanas da infecção primária (7, 18, 21, 23).

Os antígenos micobacterianos (que são proteínas liberadas pelo *M. tuberculosis*) interagem com os linfócitos T CD4 + (18, 21-23), levando a uma reação de hipersensibilidade tardia do tipo IV (imunidade mediada por células) na qual, diferentes citocinas estimulam a atividade antimicobacteriana dos macrófagos, aumentando a permeabilidade capilar (Figura 1) (18, 21-23).

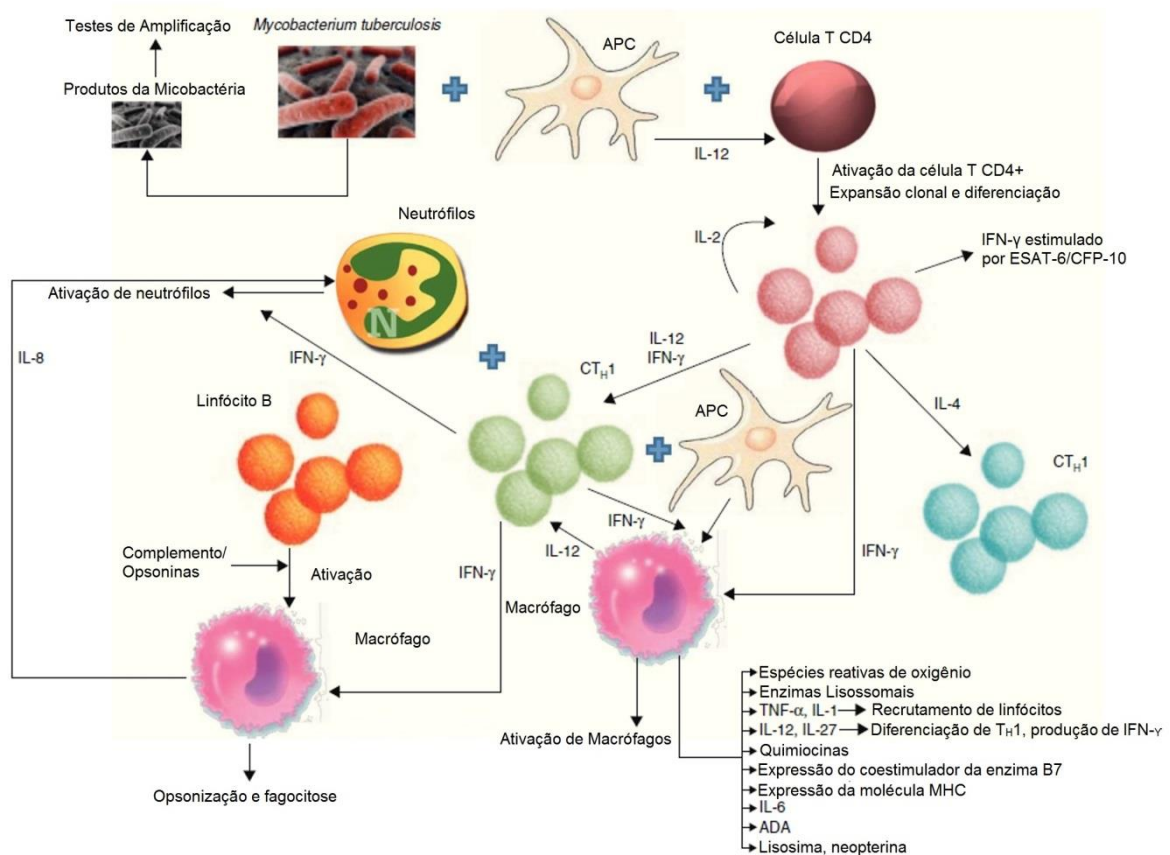


Figura 1 – Resposta imunológica e biomarcadores observados no derrame pleural tuberculoso. APC: célula apresentadora de antígeno; B7: proteínas expressadas pelas células apresentadoras de antígenos; CFP: *culture filtrate protein*; ESAT: *early secreted antigenic target*; CTH1: Linfócito T responsável pela imunidade tardia ou célula-mediada; CTH2: Linfócito T responsável pela imunidade humoral; IFN-γ: interferon gama; IL: interleucina. (Adaptado de Ferreiro L, San José E, Valdés L. Derrame pleural tuberculoso. Arch Bronconeumol. 2014).

O resultante aumento da permeabilidade capilar e diminuição da drenagem linfática provoca o DP. Essa teoria é baseada no fato de que a cultura do fluido pleural nestes pacientes é geralmente negativa. Em um estudo, no qual se realizou injeção de proteína tuberculosa no espaço pleural de cobaias previamente sensibilizadas com derivados proteicos purificados observou-se um DP exsudativo.

Nesse mesmo estudo os animais que foram tratados com soro anti-linfocitário, resolveram o derrame pleural (22).

Outra teoria descrita é que o derrame pleural deve-se provavelmente a uma manifestação de infecção direta do espaço pleural por micobactéria paucibacilar, que é adquirida a partir de lesões inicialmente parenquimatosas, resultando em uma resposta imunológica impulsionada por linfócitos, que aumentam a formação de líquido pleural e diminuem sua remoção (20).

A presença do bacilo ou do antígeno do *M. tuberculosis* no espaço pleural provoca afluxo de células do compartimento sanguíneo (24).

Estudos demonstram que nas primeiras 24 horas há o aumento de polimorfonucleares, que são responsáveis pelo recrutamento de monócitos sanguíneos para a cavidade pleural; seguidos do recrutamento de macrófagos (que atingem o pico às 96 horas) e depois pelos linfócitos que mantêm predomínio a partir do quinto dia (20, 24). A liberação local de citocinas propicia um recrutamento da população celular envolvida na resposta inflamatória, com ação direta nas células mesoteliais e no endotélio vascular. As células mesoteliais ativadas são envolvidas na regulação do afluxo celular, na liberação de óxido nítrico, no balanço entre coagulação e fibrinólise, na proliferação celular e na fibrogênese. Essas alterações direcionam o influxo de líquido, proteínas e células inflamatórias para o espaço pleural (24).

Um aumento de células T CD4 + pertencentes ao subconjunto T *helper* tipo 1 (Th1) com concentrações seletivas de interferon γ (INF- γ), fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina (IL), bem como quimiocinas induzíveis por IFN- γ , foram detectadas no líquido pleural. Embora as respostas de Th1 sejam necessárias para o controle da infecção pela tuberculose, elas podem também causar danos aos tecidos (25).

Em indivíduos com TB pleural, a proporção de linfócitos T é maior no líquido pleural do que no sangue. Esses linfócitos T de memória (CD4+, CDw29+) são responsáveis pela produção de interferon-gama, quando estimulados com derivado proteico purificado (24).

O empiema tuberculoso é menos comum e caracteriza-se por infecção crônica ativa do espaço pleural. É formado por um líquido purulento com predomínio de neutrófilos que pode ocorrer por extravasamento do conteúdo de uma cavidade através de fístula broncopleural para o espaço pleural ou após pneumonectomia (22).

Pneumotórax secundário à tuberculose representa o envolvimento pulmonar grave pelo processo infeccioso e início da fístula broncopleural (20).

Um pequeno número de bacilos no líquido pleural pode produzir uma reação granulomatosa que pode melhorar espontaneamente, mas recidivar em 60 -65 % de casos num período de cinco anos (7, 21, 23, 26).

2.1.4 Diagnóstico Clínico

Para que haja controle da tuberculose é importante que seu diagnóstico seja precoce, e de preferência, através de método simples, de fácil aplicação, com resultados rápidos e de baixo custo. Entretanto, os testes disponíveis para diagnóstico de TBP não demonstram essas características (27).

O diagnóstico da TBP permanece um desafio na prática clínica. Os métodos convencionais, que são bastante úteis no diagnóstico da tuberculose pulmonar, têm baixo rendimento quando realizados no líquido pleural. A pesquisa direta de bacilo ácido-álcool resistente (BAAR) no líquido pleural pelo método de Ziehl-Neelsen ou similar é positiva em menos de 5% das vezes, e a cultura em meio de Löwenstein-Jensen não ultrapassa 40% de positividade (28).

O diagnóstico da TB nas crianças é ainda mais desafiador, pois os sintomas são pouco específicos e há uma dificuldade maior na obtenção de amostras para exame microbiológico, tanto pela dificuldade técnica quanto pela característica da doença nessa população que sabidamente é paucibacilar (29). Estudos sugerem que a tuberculose é suspeitada nas crianças com diagnóstico de pneumonia e que não respondem ao tratamento com antimicrobianos para germes comuns (1).

Dessa forma, o diagnóstico na faixa etária pediátrica, na maioria das vezes, é realizado através da história de contato com um adulto com tuberculose pulmonar, em conjunto com achados clínicos sugestivos, radiograma de tórax com derrame pleural isolado, teste cutâneo positivo para tuberculose e uma biópsia pleural com presença de granuloma (30).

Estudos demonstram que, através de dados de anamnese, um adulto contagiante pode ser identificado em 25% a 80% dos casos de tuberculose em crianças. As características do contagiante variam muito entre os diferentes estudos, mas na maioria de vezes trata-se dos pais e outros familiares que convivem com a criança (11).

Em 2010, o Ministério da Saúde do Brasil propôs um escore de pontos para diagnóstico de tuberculose na infância baseado no quadro clínico-radiológico, história de contato com adulto tuberculoso, teste tuberculínico e vacinação com BCG, além do estado nutricional dos pacientes. Conforme pontuação os pacientes são classificados como diagnóstico muito provável, diagnóstico possível e diagnóstico pouco provável.

2.1.5 Manifestações Clínicas

A apresentação clínica, quanto à evolução dos sintomas, pode ser tanto aguda como crônica. A forma aguda pode simular uma pneumonia comunitária, com sintomas como: tosse não produtiva, dor torácica ventilatório-dependente, dispneia e febre alta. Já, a forma crônica tem evolução lenta e manifesta-se com tosse não produtiva, febre vespertina (que pode persistir por 15 dias ou mais), sudorese noturna, adinamia, anorexia e perda de peso (1, 18, 24). Em crianças é comum a presença de irritabilidade e raramente observa-se hemoptise (1).

Ao exame físico do tórax, observa-se achados comuns aos das doenças que provocam derrame pleural, como: abolição do murmúrio vesicular e do frêmito tóraco-vocal, além de macicez à percussão no hemitórax comprometido (24).

2.1.6 Exames Complementares

2.1.6.1 Escarro

Xpert MTB/RIF é um método automático de amplificação de ácido nucleico que detecta, através do exame de escarro, além da tuberculose, a resistência do bacilo à rifampicina em menos de 2 horas. Entretanto, seu rendimento diagnóstico é baixo, pois, embora a especificidade seja de 100%, a sensibilidade varia entre 15% e 27%(22).

Outras fontes para a identificação do bacilo, como aspirado gástrico e análise do escarro raramente são úteis na TBP em crianças, pois, geralmente, a TBP é uma condição isolada.

Entretanto, estudos em adultos demonstram que mesmo em pacientes com parênquima pulmonar subjacente normal à radiograma de tórax, o rendimento de cultura de escarro em amostras induzidas foram cerca de 50%. A forma como o escarro é coletado é de suma importância e determina o rendimento do exame. Dessa forma, os autores sugerem que, em pacientes adultos com suspeita de TBP é importante obter culturas em amostras induzidas de escarro, independentemente do aspecto da radiograma de (20, 24).

2.1.6.2 Broncoscopia

É um exame pouco utilizado no diagnóstico de TBP em crianças. É útil na avaliação de pacientes com derrame pleural exsudativo sem diagnóstico definido e que tem lesão parenquimatosa associada ou história de hemoptise (18), tanto para avaliação da anatomia quanto para a coleta de lavado broncoalveolar.

2.1.6.3 Teste tuberculínico (TT)

Conforme documento da OMS, considera-se um teste tuberculínico positivo quando há uma enduração: 1) maior ou igual a 5 mm em crianças com HIV ou com desnutrição grave e, 2) maior ou igual a 10 mm em todas as outras crianças (independentemente de terem recebido vacina ou não) (4). Reação acima 15 milímetros é altamente sugestiva de tuberculose, mas resultados com reação menor que 10 mm são geralmente de difícil interpretação (10).

Em países com alta prevalência de tuberculose, um teste tuberculínico positivo sugere que o DP é de origem tuberculosa; entretanto esse mesmo teste tem menor valor preditivo onde a tuberculose é menos prevalente, e nesses locais, deve ser interpretado com cautela (7, 10).

Um terço a um quarto dos pacientes adultos com TBP tem TT negativo (7, 17, 22). Entretanto, Light descreveu que cerca de 50 % dos pacientes imunocompetentes terão TT negativo (18).

Na fase aguda da TBP o TT pode ser negativo devido à anergia ou infecção recente (21-24). Nesta fase, existe normalmente uma linfopenia periférica transitória, pois os linfócitos T CD4+ se encontram recrutados no espaço pleural (24). Quando o teste é repetido após 2-8 semanas pode tornar-se positivo (21-23). A evidência desta viragem, caracterizada pelo aumento em 10 mm de enduração entre o primeiro e o segundo teste, indica a ocorrência de contato recente com o bacilo *M. tuberculosis* (24).

Os pacientes com HIV, em particular aqueles com contagem de CD4 + menor de 200 células / mm³, terão proporcionalmente mais TT negativos (22). Dessa forma, nesses pacientes, um teste cutâneo tuberculínico negativo não descarta TBP (7). Dentre as causas de TT positivo estão descritas: interpretação incorreta do teste, superestimando seu valor real, vacinação recente com vacina BCG e a infecção por micobactéria não tuberculosa. Causas de TT falso-negativo e falso-positivo estão listadas no quadro 1.

Quadro 1 – Causas de testes cutâneos falso-positivos e falso-negativos

FALSOS-POSITIVOS
Interpretação incorreta do teste
Vacinação com BCG
Infecção por micobactéria não tuberculosa
FALSOS-NEGATIVOS
Administração ou interpretação do teste incorreta
Anergia
Imunossupressão por medicamentos (ex.: corticoide)
Imunodeficiência primária
Desnutrição ou Hipoproteinemia
Infecção recente – Infecções virais (ex.: sarampo, varicela) – Infecções bacterianas (ex.: febre tifoide, hanseníase, pertussis)
Idade avançada
Pacientes em período neonatal
Vacinados com vacinas com vírus vivos (dentro de 6 semanas)
Doenças do tecido linfóide (Doença de Hodgkin, linfoma, leucemia, sarcoidose)
TB grave

2.1.6.4 Achados em exame de imagem

2.1.6.4.1 Radiograma de tórax

O radiograma de tórax é o método de imagem de escolha na avaliação inicial dos pacientes com TBP. O comprometimento da pleura pode manifestar-se através de derrame, espessamento ou calcificação pleural (8, 12, 17, 18, 21-24, 31).

O derrame pleural em adultos é tipicamente unilateral (cerca de 95% dos casos), com volume que varia de pequeno a moderado; e, em quase 30% dos casos, é loculado (12, 17, 18, 21, 24). O derrame pleural unilateral sem evidência de lesão parenquimatosa é o achado mais frequente no radiograma de tórax da TBP.

Derrames pleurais bilaterais ou volumosos são raros (17, 24). Em uma série de 254 casos de DP, determinou-se 19 casos de DP tuberculoso em adultos, sendo que destes, 98,5% eram unilaterais, e 56% deles eram do lado direito (22).

Espessamento e calcificações pleurais são observados principalmente quando o diagnóstico é tardio(24).

Estudos descrevem, entretanto, que em 20% a 40% dos pacientes adultos tem doença parenquimatosa associada; a mesma é identificada através da presença de: cavidades, nódulos e consolidações (8, 18, 23, 24, 31). Este percentual de envolvimento pulmonar pode aumentar para 50 – 80 % quando se utiliza outro método diagnóstico como: tomografia de tórax, broncoscopia (com lavado broncoalveolar e biópsia), microbiologia (cultura) e exames de biologia molecular (PCR) (22, 32). Além disso, essas porcentagens variam conforme a fase da doença, ou seja: há uma menor acometimento parenquimatosa em pacientes com infecção primária quando comparados aos pacientes que apresentam quadro de reativação da doença (21).

Mais raramente pode-se observar coleção septada persistente denominada empiema tuberculoso. Quando essa coleção atinge regiões contíguas como o tecido subcutâneo ou mesmo tecido ósseo denomina-se *empiema necessitatis*, que é uma condição muito rara (10, 23).

2.1.6.4.2 Ultrassonografia (US) de tórax

A US de tórax é um método sensível na detecção do derrame pleural de qualquer etiologia. Permite avaliar derrames subpulmonares ou de pequeno volume. É de grande utilidade na orientação da toracocentese diagnóstica e no controle da evolução do derrame pleural, por ser um exame não invasivo e que não expõe o paciente à radiação (24).

Os achados da US de tórax em pacientes com derrame pleural tuberculoso (derrame, espessamento de folhetos parietal e visceral e septações ou aderências) não são achados característicos da TBP; entretanto, a presença de pequenos

nódulos na superfície pleural sugere fortemente o diagnóstico de tuberculose pleural (24).

2.1.6.4.3 Tomografia computadorizada (TC) de tórax

A TC de tórax é um método mais sensível que o radiograma de tórax em demonstrar doença parenquimatosa, que é evidenciada em 40-85% dos casos (17, 21). Permite diferenciar a doença pleural da doença parenquimatosa, constituindo-se como exame de imagem preferencial para avaliação da pleura e parênquima pulmonar em derrames pleurais tuberculosos (5, 20, 24).

São achados característicos de TBP associada à doença parenquimatosa: nódulos centrolobulares de distribuição segmentar, confluência de pequenos nódulos, nódulos ou massas, consolidações, cavidades de paredes espessas, espessamento de paredes brônquicas e o aspecto de "árvore em brotamento" (que é o preenchimento bronquiolar por material exsudativo com conseqüente dilatação dos mesmos). A presença de bandas, principalmente apicais, pode sugerir infecção tuberculosa progressiva (20, 24). Quando a TC é realizada com contraste, pode ser útil no diagnóstico do acometimento mediastinal e parenquimatoso (31), além de auxiliar na detecção do envolvimento ósseo ou de infecções contíguas.

A TC também é útil para a orientação da punção nos derrames septados ou com pequenas quantidades de líquido (24).

Estudo realizado por Moon (1999) demonstrou que há diferença entre os achados de TC de tórax de pacientes com tuberculose pleural em faixa etária pediátrica, quando comparadas aos adultos. A TBP em crianças parece ser mais extensa e difusa, provavelmente por uma maior hipersensibilidade das crianças e adolescentes. Na avaliação de crianças com tuberculose pleural, a TC pode ser útil em demonstrar conteúdo líquido dentro de um fibrotórax calcificado ou envolvimento da parede torácica da doença, que são achados raros e geralmente requerem intervenção cirúrgica (5). No entanto deve-se considerar a radiação necessária para realizar esse exame em crianças, o que limita a sua indicação.

2.1.6.5 Biópsia pleural

A biópsia pleural fechada foi descrita pela primeira vez em 1955 (26). É um método asséptico, relativamente pouco invasivo, no qual pequenas amostras de tecido da pleura parietal são obtidas através do uso de agulha de Cope, Abrams ou Tru-cut (18, 33). A obtenção de tecido pleural por biópsia, também pode ser realizada por procedimento aberto ou por toracoscopia; e, ainda são considerados importantes na avaliação de pacientes com suspeita de TBP (21, 34). De maneira geral, recomenda-se a coleta de dois a cinco fragmentos para a realização do exame anatomopatológico e mais um para a realização da cultura (24, 33).

Como a TB afeta a pleura em padrão difuso, há alta sensibilidade da biópsia às *cegas* (cerca de 80%) (34). Devido ao custo relativamente baixo e a facilidade do acesso à biópsia pleural por agulha, esta técnica, continuará sendo importante em áreas onde a probabilidade do diagnóstico de tuberculose é alta (34). A habilidade do operador é determinante para que bons resultados sejam obtidos (35). Quando realizada por médicos experientes demonstra granulomas, com ou sem necrose caseosa, em aproximadamente 80% dos casos. E, seu rendimento diagnóstico aumenta para 90% se o tecido pleural for enviado para cultura (21). É o teste diagnóstico mais sensível para derrames pleurais tuberculosos, e, a presença de granulomas com necrose caseosa torna o diagnóstico de tuberculose pleural altamente provável (36). Pode ser realizada com ou sem assistência de ultrassonografia (34, 36).

Já a biópsia aberta, está indicada para casos de difícil diagnóstico, pois possibilita uma melhor visualização da pleura (18).

A toracoscopia ou a pleuroscopia, que é realizada através da visualização da pleura por pleuroscópio rígido ou de fibra óptica, é um método importante para a escolha de um local adequado para a biópsia; porém é um método invasivo e que necessita de anestesia geral (18). Na TBP, a toracoscopia pode mostrar tubérculos branco-amarelados na pleura parietal, hiperemia da pleura, além de aderências. Sua sensibilidade e especificidade são de 93% e 100%, respectivamente (35).

2.1.6.5.1 Exame Anatomopatológico

O exame anatomopatológico da biópsia pleural tem alta sensibilidade (cerca de 80%) (21, 23). A morfologia da lesão causada pela micobactéria pode variar muito, apresentando desde um padrão exsudativo até um padrão granulomatoso. O granuloma completo caracteriza-se por uma lesão com resposta macrófagica contendo células epitelióides e células gigantes, envolvendo área central com material necrótico acelular. A multiplicação bacilar é mínima neste tipo de lesão. Já no granuloma incompleto observa-se supuração central contendo numerosos neutrófilos polimorfonucleares, que é envolvida por reação inflamatória granulomatosa com várias células polimorfonucleares, linfócitos e plasmócitos, sem caseificação. A formação do granuloma requer imunidade celular preservada, a qual está prejudicada na imunodepressão causada pelo HIV devido à perda progressiva dos linfócitos (24).

A presença de granuloma no material de biópsia faz com que haja grande suspeita de que o paciente esteja infectado pelo bacilo da TB, mesmo que não se observe necrose caseosa ou bacilo álcool-ácido resistente no exame anatomopatológico (18, 26). Granulomas são observados em 50-80% dos pacientes com TB (19, 26). Embora a pleurite granulomatosa ocorra com outras doenças como sarcoidose, doença fúngica e artrite reumatoide, mais de 95% dos casos são causados pela TB (22, 24).

Quando a histologia da biópsia pleural é combinada com a cultura do material da biópsia, os resultados são positivos para TBP em 80-87% dos pacientes (19, 33). Em casos nos quais a biópsia inicial não é diagnóstica, e o paciente tem TBP, uma segunda biópsia será positiva 10-40% das vezes (19).

2.1.6.5.2 Culturais do material da biópsia

A suspeição de que a causa do derrame pleural tuberculoso seja uma resposta de hipersensibilidade tardia aos antígenos micobacterianos no espaço pleural, justifica o achado frequentemente negativo das análises microbiológicas dos materiais biológicos na TBP (21).

O líquido pleural é uma amostra pouco adequada para a confirmação bacteriana da TB pleural, independentemente do método utilizado para a pesquisa. A biópsia pleural é a amostra preferida (4). A positividade da cultura em meio de Löwestein-Jensen varia de 39% a 65% para o fragmento pleural obtido através de biópsia por agulha (24). A cultura, associada ao exame histopatológico do fragmento pleural, permite o diagnóstico em até 90% casos (1).

Dois fatores podem desempenhar um importante papel no resultado dos culturais no líquido pleural: a infecção pelo HIV e a população celular predominante quando realizado coleta do líquido pleural. Tanto o BAAR como a cultura do líquido pleural tem um maior rendimento em pacientes HIV-positivos do que em indivíduos HIV-negativos. Nesses casos, pode haver uma reação às proteínas tuberculínicas e uma atividade macrofágica micobactericida reduzida, pois há um sistema imunológico enfraquecido, o que permite que as micobactérias resistam por mais tempo no espaço pleural. O segundo fator que pode afetar o rendimento da cultura é a população celular predominante. Quanto maior a proporção de neutrófilos no líquido pleural, maior a chance de que a cultura seja positiva. Isso ocorre nos estágios iniciais da doença, quando predominam os neutrófilos, e o sistema imunológico ainda não é eficaz contra os bacilos (22).

2.1.7 Derrame Pleural

2.1.7.1 Macroscopia

A análise do líquido pleural é útil principalmente para descartar derrame pleural de outras etiologias tais como: infecciosas ou, mais raramente, secundários a doenças malignas (18, 21). O aspecto do líquido pleural tuberculoso é geralmente amarelo citrino ou turvo (24), mas pode ser sanguinolento (37).

2.1.7.2 Celularidade

A contagem de células nucleadas geralmente demonstra 500 a 6.000 células/mm³, com predomínio de linfócitos em 60% a 90% dos casos nas fases subaguda e crônica. Em pacientes com sintomas há menos de quinze dias, pode haver predomínio de neutrófilos, caracterizando a fase aguda da inflamação (9, 21, 24). Esse predomínio pode persistir em até 10% dos casos (37). No entanto, o tempo exato para que ocorra a mudança de predomínio neutrofílico para linfocítico, é desconhecido (9, 24).

Estudo realizado por Choi et al. demonstrou que 9,5% dos pacientes com tuberculose pleural tinha predomínio de neutrófilos no líquido pleural. E que quando uma análise mais detalhada desses pacientes foi realizada, observou-se maiores contagens de leucócitos totais e proteína C reativa sérica, bem como maiores valores de desidrogenase lática (DHL) e menor glicose no líquido pleural dos mesmos, quando comparados à aqueles com predomínio de linfócitos no líquido pleural (38).

A presença de mais de 50% de linfócitos na diferenciação do total das células de linhagem branca do líquido pleural sugere tuberculose pleural; entretanto, deve-se fazer diagnóstico diferencial com doença maligna (18, 19).

A presença de eosinófilos no líquido pleural em porcentagem maior que 10% praticamente exclui o diagnóstico de tuberculose pleural; exceto nos casos nos quais os pacientes apresentem história de pneumotórax associado ou tenham realizado procedimentos como múltiplas punções que facilitaram a entrada de ar no espaço pleural (9, 18, 19, 24).

2.1.7.3 Bioquímica

A glicose geralmente é menor do que 60mg/dl; entretanto glicose baixa também pode ser observada em derrame pleural parapneumônico, doença maligna,

doença reumatológica e menos frequentemente em hemotórax, paragonimíase ou Síndrome de Churg-Strauss. (18, 19).

O pH do líquido pleural pode estar normal ou reduzido (9, 18). Tipicamente está entre 7,3 e 7,4. Raramente é maior que 7,4, e em cerca de 1/5 das vezes pode ser menor que 7,3 (37).

A proteína do líquido pleural tuberculoso frequentemente apresenta-se acima de 3 - 5mg/dl, variando conforme descrição dos autores (18, 21, 27).

Existem controvérsias na literatura quanto a utilidade de análise bioquímica do líquido pleural para diagnóstico diferencial de TBP. Alguns autores sugerem que aspectos bioquímicos do líquido pleural, principalmente lactato desidrogenase, glicose e pH do líquido pleural são variáveis e inconclusivas para o diagnóstico da TBP (8, 39).

2.1.7.4 Marcadores

2.1.7.4.1 Desidrogenase láctica (DHL)

O nível de DHL no líquido pleural é um indicador de inflamação pleural. Quando a toracocentese é repetida, observa-se um aumento do nível de DHL no líquido pleural, o que significa que o grau de inflamação no espaço pleural está pior; assim como o oposto é verdadeiro (19). Autores sugerem que o nível de DHL na TBP é elevado em aproximadamente 75% dos casos, com níveis geralmente superiores a 500 UI / L (20). Entretanto, poucos estudos recentes tem utilizado esse marcador especificamente na análise do líquido pleural tuberculoso.

2.1.7.4.2 Adenosina deaminase (ADA)

A ADA é um conjunto de enzimas que catalisa a conversão de adenosina em inosina. Ela é encontrada predominantemente nos linfócitos T (18) e, é composta por duas isoenzimas: ADA-1 e ADA-2. A ADA-1 está presente em todas as células, enquanto a ADA-2 só é encontrada em monócitos / macrófagos (mais comuns no derrame pleural tuberculoso) (22). A primeira descrição de nível de ADA elevado no líquido pleural de pacientes com TBP foi descrito por Piras et al. no ano de 1978 (8).

Existem três métodos para determinar as isoenzimas de ADA: (a) separação de fração por eletroforese; (B) inibição de ADA-1 de eritro-9 (2-hidroxi-3-nonil) adenina, e (c) cálculo de ADA-1 e ADA-2 utilizando as suas diferentes razões de afinidade para substratos de adenosina e 2'-desoxiadenosina. O primeiro método é menos suscetível a erros, pois os dados são obtidos através da atividade enzimática e não de cálculos teóricos como ocorre nos outros métodos (22).

Valores de ADA total acima de 40 U/L possuem alta sensibilidade e especificidade (89 a 100%) (8, 9, 23, 40, 41) e a dosagem de ADA acima de 45 U/L indica fortemente diagnóstico de TBP (19).

No Brasil, desde 1997, a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e o Consenso Brasileiro de Tuberculose recomendam a dosagem de ADA no líquido pleural rotineiramente (28, 42).

A utilidade da dosagem de ADA no líquido pleural depende da prevalência da doença no local em estudo. Em populações com alta prevalência de TB, e nos casos em que há suspeita clínica de DP tuberculoso, o nível elevado de ADA pode ser considerado um teste confirmatório, além de justificar o início do tratamento. (20).

Autores sugerem que a especificidade do exame aumenta quando se dosa a fração ADA-2. Porém, quando comparados os resultados dos testes com ADA-2 e com ADA total, não foram observadas diferenças significativas; além de que, a dosagem da ADA-2 aumenta o custo do teste, sem oferecer superioridade diagnóstica em relação à dosagem da ADA total (28).

Diacon et al. (2003) sugeriu que a combinação de uma dosagem de ADA maior que 50 U/L, com a relação linfócitos/neutrófilos do líquido pleural maior que

0,75, poderia realizar diagnóstico acurado de TBP em pacientes adultos com apresentação clínica típica de tuberculose pleural (35).

Um estudo prospectivo feito no Brasil, com pacientes adultos, demonstrou que a atividade da ADA tem resultados melhores do que o exame histopatológico; com sensibilidade e especificidade de respectivamente, 93 % e 100 % para o diagnóstico de tuberculose pleural (41). Outros estudos com pacientes adultos sugerem que se o paciente apresentar um derrame pleural com predomínio de linfócitos e uma dosagem de ADA no líquido pleural superior a 45 U/L, a probabilidade de que o diagnóstico de tuberculose pleural seja confirmado é muito alta. Dessa forma, sugere-se também que nesses pacientes, a biópsia pleural é desnecessária para confirmação do diagnóstico de tuberculose pleural (19, 22, 43).

É sabido que a dosagem do nível de ADA no líquido pleural é menos útil nos pacientes asiáticos e nos pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) (19); entretanto, um estudo realizado no Brasil em 2004 com pacientes com tuberculose pleural não demonstrou diferença significativa na dosagem da adenosina deaminase entre os pacientes que eram coinfectados ou não pelo vírus da imunodeficiência humana (28).

Uma das limitações da utilidade da ADA como marcador é a sua baixa atividade em amostras de líquido pleural, não descartando tuberculose pleural, especialmente quando as amostras de líquido pleural forem coletadas no início do quadro. Além disso, mais comuns do que os falsos negativos são os falsos-positivos, pois a ADA pode estar elevada em empiemas, neoplasias, artrite reumatoide, DP parapneumônicos e infecção intracelular (7). Estudos realizados com adultos apontam que níveis de ADA no derrame pleural superiores a 180 - 250 U/L são altamente sugestivos de empiema ou linfoma (44, 45).

Um estudo realizado com crianças indianas sugere que a atividade de ADA não é útil como teste isolado no diagnóstico de derrames pleurais tuberculosos; e o mesmo deveria ser utilizado como exame complementar à apresentação clínica para diagnóstico da TB em crianças (46). Mishra et al., avaliaram a utilidade da atividade da ADA para o diagnóstico de derrame tuberculoso em crianças e demonstraram que a ADA média foi significativamente maior nos derrames tuberculosos do que nos derrames não tuberculosos (46). Entretanto, em estudo realizado por Wu et al., não

houve diferença estatística entre os níveis de ADA nos pacientes pediátricos com derrame pleural tuberculoso ou não tuberculoso (45).

Para Ferreira et al., a ADA continua sendo um biomarcador inflamatório e, portanto, não pode ser visto como um substituto para a cultura, pois não fornece informações sobre sensibilidade às drogas antituberculosas. Em regiões com alta resistência a micobactérias, mesmo que um paciente adulto com um DP demonstre exsudato linfocítico e dosagem alta de ADA no líquido pleural, ainda há necessidade de realizar biópsia pleural, cultura e teste de sensibilidade a drogas (22).

Deve-se considerar que a maioria dos estudos, nos quais a ADA foi utilizada como diagnóstico, foram realizados em pacientes adultos (10); e, que os resultados dos estudos na população pediátrica ainda são inconclusivos.

2.1.7.4.3 Interferon- γ (IFN- γ)

O IFN- γ é uma citocina produzida pelos linfócitos T em resposta aos antígenos. Ele melhora a ação fagocítica dos macrófagos contra as micobactérias e está aumentado no derrame pleural tuberculoso em resultado de sua produção local pelos linfócitos (15, 22).

Níveis elevados de IFN- γ estão associados à tuberculose pleural (8, 15, 18, 21, 23). Entretanto o valor diagnóstico do IFN- γ na TBP ainda não está bem definido na literatura. Alguns estudos relatam que o mesmo pode ser comparável à ADA no diagnóstico de TBP, demonstrando alta sensibilidade e especificidade, quando valores de corte entre 0,3 e 5 UI / ml são utilizados (21, 23, 41).

Estudo realizado por Villena et al. com pacientes adultos, demonstrou que a dosagem de interferon gama no líquido pleural é um bom marcador diagnóstico de tuberculose pleural, tanto em pacientes imunocompetentes como nos imunocomprometidos (15).

Já, uma metanálise, realizada em 2015, demonstrou que as dosagens de IFN- γ comerciais (sangue total ou líquido pleural), como um teste único, têm pouca precisão diagnóstica em pacientes com suspeita de derrame pleural tuberculoso, indicando que estes testes não devem ser usados como biomarcadores para esse diagnóstico (47). Ainda, derrames pleurais secundários a doenças malignas, principalmente de origem hematológica, e os empiemas também podem apresentar-se com níveis elevados de IFN- γ (22). Outro fator limitante é o alto custo desse exame, que dificulta seu uso de forma rotineira (19, 23, 24, 31).

2.1.7.4.4 Outros marcadores

Outros marcadores diagnósticos de TBP estão sendo estudados como: leptina, lisozima, fibronectina, IL-1, forma solúvel do receptor de IL-2, IL-6 e receptor de IL-6, IL-8, IL-12, IL-27, IL-33, IP-10, SOD2, YKL-40, fator de necrose tumoral alfa, o lipoarabinomanana, a neopterina e ácido hialurônico (1, 7, 8, 20, 22, 48-53).

2.1.7.5 Cultura de líquido pleural e pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR)

Uma das características da TBP em crianças é o baixo número de bacilos presentes no líquido pleural (10, 26) - com o rendimento da baciloscopia direta próxima a zero – assim como culturas do líquido pleural frequentemente negativas (18).

Em pacientes adultos esses números são bastante diferentes. Um estudo realizado em pacientes adultos com TBP obteve positividade da cultura do líquido pleural em meio de Löwestein-Jensen em 10% a 35% dos casos (54).

2.1.8 Diagnóstico Diferencial em Crianças

Dentre as causas de derrame pleural exsudativo secundário a infecção pode-se citar: pneumonias por bactérias como pneumococo, estafilococo, estreptococo do grupo A, *H. Influenza* tipo B e micoplasma; doenças virais como citomegalovirose, herpes simples e influenza; e doenças fúngicas por *Blastomyces dermatitidis* e *Coccidioides immitis* (55). Deve-se pensar também em derrame pleural causado por micobactéria não tuberculosa, muitas vezes subestimada quando a cultura de micobactérias não é realizada (56).

Dentre as causas não infecciosas estão: as doenças malignas, quilotórax, linfangiectasia, infarto cardíaco ou pulmonar, doenças vasculares, doença pericárdica, uremia, sarcoidose, doenças gastrintestinais (pancreatite aguda, doença pancreática crônica, perfuração esofágica, abscessos intra-abdominais, hérnia diafragmática, pós-operatório de cirurgia abdominal), doenças do colágeno (lúpus, Síndrome de Churg-Strauss, febre familiar do mediterrâneo, linfadenopatia imunoblástica), doença pleural induzida por drogas (nitrofurantoína, dantrolene, amiodarona, exposição ao asbesto), dentre outros (18, 19, 55).

Quando observamos granulomas no anatomopatológico devemos diferenciar a TBP de: doença por fungos, sarcoidose, artrite reumatoide e nocardiose. (30).

2.1.9 Complicações da Tuberculose Pleural

Embora o derrame pleural tuberculoso possa se resolver sem tratamento, a falha em diagnosticar e tratar a TB pleural pode resultar em doença progressiva e no envolvimento de outros órgãos (43).

Crianças com derrame pleural tuberculoso não tratado ou inadequadamente tratado, invariavelmente, desenvolverão doença secundária (5). Cerca de 65 % dos pacientes adultos não tratados desenvolvem tuberculose pulmonar em 5 anos (7).

As possíveis sequelas incluem mínimos espessamentos da pleura (menores que 1 cm), visualizados como obliterações do seio costofrênico ou até mesmo

espessamentos maiores, calcificações pleurais e fibrotórax. Cerca de 50% dos pacientes adultos com TBP apresentarão espessamento pleural após 1 ano do início do tratamento (7).

O espessamento pleural mais acentuado, denominado fibrotórax, pode estar associado a calcificações pleurais, redução volumétrica do pulmão e restrição da função pulmonar. A evidência de estrias no parênquima pulmonar e de calcificações pleurais sugere a etiologia tuberculosa do fibrotórax, enquanto que a presença de placas ou o comprometimento bilateral podem indicar outras etiologias. As fístulas broncopleurais, podem aparecer durante a fase ativa da tuberculose pleural ou como uma complicação tardia da doença (24).

O diagnóstico precoce da tuberculose pleural diminui as intervenções terapêuticas desnecessárias, como internação e antibioticoterapia, assim como a morbidade desses pacientes.

A tuberculose na infância reflete a insuficiência do controle da transmissão da infecção na comunidade pelo sistema de saúde pública. A identificação e detecção da fonte de transmissão, assim como a aplicação de medidas efetivas estão fortemente relacionadas ao controle da tuberculose infantil (16).

No entanto, o tratamento baseado somente na suspeita clínica, e não nos procedimentos e exames laboratoriais, resulta em sobretratamento, atraso no diagnóstico preciso e morbidade potencialmente maior (43).

3. JUSTIFICATIVA

O pediatra e o pneumologista enfrentam vários desafios em relação ao diagnóstico precoce de TBP. O atraso diagnóstico ocorre na maioria dos casos gerando, muitas vezes, internações prolongadas e uso desnecessário de antibióticos.

O Serviço de Pneumologia do Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA) tem recebido um número elevado de casos de TB pleural nos últimos anos. É possível que a falta de um programa de saúde pública que busque ativamente os pacientes adultos bacilíferos aumente a prevalência observada.

Ainda, poucos são os estudos em nosso meio que caracterizaram a população pediátrica com derrame pleural tuberculoso, o que contribui para que este diagnóstico seja, muitas vezes, negligenciado. Torna-se necessário, dessa forma, conhecer a prevalência da TBP nos pacientes pediátricos, bem como as suas manifestações, como forma de subsidiar, o planejamento de ações para o seu controle, redução da morbidade e dos custos gerados pelo atraso diagnóstico e terapêutico associados à TBP.

Devido à relevância do tema e visando construir conhecimentos para melhoria da assistência a crianças com essa doença, elaboramos um estudo que prima por descrever e caracterizar a população de crianças e adolescentes que foram atendidos no HCSA em um período de 10 anos.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Descrever o perfil das crianças e adolescentes que internaram no HCSA com diagnóstico de tuberculose pleural no período compreendido entre janeiro de 2007 e dezembro de 2016.

4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Descrever a distribuição dos pacientes quanto à idade cronológica e gênero
- Descrever as principais características clínicas apresentadas e o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico da doença
 - Determinar presença ou não de contato com adulto com tuberculose
 - Descrever os principais achados radiológicos e de exames complementares realizados
- Descrever a frequência em que paciente teve diagnóstico de pneumonia comunitária e fez uso de antibióticos previamente ao diagnóstico de tuberculose pleural.

5. PACIENTES E MÉTODOS

5.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo descritivo.

5.2 LOCAL E POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram incluídos no estudo todos os pacientes com diagnóstico de tuberculose pleural, acompanhados no serviço de pneumologia pediátrica, no período compreendido entre janeiro de 2007 a dezembro de 2016.

5.3 AMOSTRA

Foram incluídos todos os casos de TBP registrados e atendidos pelo serviço de pneumologia pediátrica do Hospital da Criança Santo Antônio no período acima descrito.

5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo crianças e adolescentes que tiveram diagnóstico confirmado de TBP pela presença de no mínimo um dos critérios abaixo:

- a) Presença do bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) ou cultura positiva para *Mycobacterium tuberculosis* em amostra de escarro, aspirado gástrico, líquido pleural ou material de biópsia;

- b) Exame anatomopatológico de biópsia pleural demonstrando granuloma com ou sem necrose caseosa;
- c) Quadro clínico sugestivo de TBP associado à presença de derrame pleural e teste tuberculínico cutâneo maior ou igual a 10mm (teste positivo, conforme definições da OMS) em pacientes com pelo menos um dos seguintes: história de contato com adulto com relato de tuberculose, predomínio de linfócitos à análise celular do líquido pleural, quantificação de ADA no líquido pleural maior ou igual a 40 U/L
- d) Melhora do quadro clínico e radiológico após tratamento com drogas tuberculostáticas.

5.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo os pacientes que não tiveram o diagnóstico confirmado durante o período de internação.

5.6 MÉTODOS DE COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada pelos próprios pesquisadores, através dos registros de prontuários. Os mesmos foram compilados em um banco de dados próprio, construído em MS Excel®, sendo sua análise realizada através do programa SPSS versão 20.0.

5.7 VARIÁVEIS

- Gênero
- Idade
- Tempo entre o diagnóstico e o início dos sintomas

- Achados clínicos – sinais e sintomas mais frequentes
- História de contato com adulto com relato de tuberculose
- Teste tuberculínico
- Exames de imagem
- Biópsia pleural
- Achados da análise do líquido pleural, incluindo dosagem de ADA
- Tratamento prévio com antibioticoterapia

5.8 MÉTODOS DE PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Foram digitados os dados no programa Excel e posteriormente exportados para o programa SPSS versão 20.0 para análise estatística. Foram descritas as variáveis categóricas por frequências e percentuais. As variáveis quantitativas com distribuição simétrica foram descritas pela média e o desvio padrão e as com distribuição assimétrica pela mediana e o intervalo interquartil.

As variáveis quantitativas com distribuição simétrica foram comparadas pelo teste t de Student para amostras independentes quando a sua comparação foi estabelecida entre duas categorias e pelo teste de Análise de Variância (ANOVA) quando entre três categorias. As variáveis com distribuição assimétrica foram comparadas pelo teste de Mann-Whitney quando a comparação foi estabelecida entre duas categorias, e pelo teste de Kruskal-Wallis quando entre três categorias.

As variáveis quantitativas foram correlacionadas entre si pelo coeficiente de correlação de Spearman.

Foi considerado um nível de significância de 5% para as comparações estabelecidas.

5.9 ASPÉCTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Alinhamento de Pesquisa (CAP) do HCSA e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

São preservadas as identidades e é garantido o sigilo de todas as informações dos sujeitos envolvidos na pesquisa conforme previsto nas diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos propostas pela Resolução nº 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde. Declaramos ausência de conflito de interesses.

6. REFERÊNCIAS

1. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2011.; 2011. p. 284.
2. Saúde MdS-SdVe. Boletim Epidemiológico - Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à tuberculose. 2015.
3. Global Tuberculosis Report 2016. Geneva: World Health Organization; 2016.
4. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2014.
5. Moon WK, Kim WS, Kim IO, Im JG, Kim JH, Yeon KM, et al. Complicated pleural tuberculosis in children: CT evaluation. *Pediatr Radiol*. 1999;29(3):153-7.
6. Chakrabarti B, Davies PD. Pleural tuberculosis. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2006;65(1):26-33.
7. Valdés L, Pose A, San José E, Martí JM. Tuberculous pleural effusions. *European journal of internal medicine*. 2003;14(2):77-88.
8. Wong PC. Management of tuberculous pleuritis: can we do better? *Respirology*. 2005;10(2):144-8.
9. Lazarus AA, McKay S, Gilbert R. Pleural tuberculosis. *Disease-a-Month*. 2007;53(1):16-21.
10. Fischer GB, Andrade CF, Lima JB. Pleural tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev*. 2011;12(1):27-30.
11. Lima JA, Icasa E, Menegotto BG, Fischer GB, Barreto S. Características clínicas e epidemiológicas do adulto contagiante da criança com tuberculose. *J Pneumol*. 2004;30(3):243-52.
12. Pineda PR, Leung A, Muller NL, Allen EA, Black WA, FitzGerald JM. Intrathoracic paediatric tuberculosis: a report of 202 cases. *Tuber Lung Dis*. 1993;74(4):261-6.
13. Sant'Anna CC, Schmidt CM, March MdFBP, Pereira SM, Barreto ML. Tuberculose em adolescentes em duas capitais brasileiras. 2013.
14. Veedu PT, Bhalla AS, Vishnubhatla S, Kabra SK, Arora A, Singh D, et al. Pediatric vs adult pulmonary tuberculosis: A retrospective computed tomography study. *World J Clin Pediatr*. 2013;2(4):70-6.

15. Villena V, López-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Martín-Escribano P, Ortuño-de-Solo B, Estenoz-Alfaro J. Interferon-gamma in 388 immunocompromised and immunocompetent patients for diagnosing pleural tuberculosis. *Eur Respir J*. 1996;9(12):2635-9.
16. Maltezou HC, Spyridis P, Kafetzis DA. Extra-pulmonary tuberculosis in children. *Arch Dis Child*. 2000;83(4):342-6.
17. Porcel JM, Light RW. Pleural effusions. *Disease-a-Month*. 2013;59(2):29-57.
18. Light RW. Pleural diseases. *Disease-a-Month*. 1992;38(5):266-331.
19. Light RW. Diagnostic principles in pleural disease. *Eur Respir J*. 1997;10(2):476-81.
20. Vorster MJ, Allwood BW, Diacon AH, Koegelenberg CF. Tuberculous pleural effusions: advances and controversies. *Journal of thoracic disease*. 2015;7(6):981.
21. Porcel JM. Tuberculous pleural effusion. *Lung*. 2009;187(5):263-70.
22. Ferreiro L, San José E, Valdés L. Tuberculous pleural effusion. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(10):435-43.
23. Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, Sahn SA. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest*. 2007;131(3):880-9.
24. Seiscento M, Conde MB, Dalcolmo MMP. Tuberculous pleural effusions. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2006;32:S174-S81.
25. Geffner L, Basile J, Yokobori N, Sabio y García C, Musella R, Castagnino J, et al. CD4+ CD25highforkhead box protein 3+ regulatory T lymphocytes suppress interferon- γ and CD107 expression in CD4+ and CD8+ T cells from tuberculous pleural effusions. *Clinical & Experimental Immunology*. 2014;175(2):235-45.
26. Baumann MH. Closed Needle Biopsy of the Pleura is a Valuable Diagnostic Procedure: Pro Closed Needle Biopsy. *Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology*. 1998;5(4):327-31.
27. Neves DD, Dias RM, Cunha A, Chibante AMdS. Rendimento de variáveis clínicas, radiológicas e laboratoriais para o diagnóstico da tuberculose pleural. *J Bras Pneumol*. 2004;30(4):409-16.
28. Kaisemann MC, Kritski AL, Pereira MdFC, Trajman A. Dosagem da atividade da adenosina deaminase no líquido pleural para o diagnóstico da tuberculose pleural. *J Bras Pneumol*. 2004;30(6):549-56.
29. Wang JL, Zhao GW, Zhang ZQ, Wang XF, Wang MS. Clinicopathologic characteristics of pediatric tuberculous pleural effusion: a retrospective analysis of 112 consecutive cases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(16):2978-82.

30. Merino JM, Carpintero I, Alvarez T, Rodrigo J, Sánchez J, Coello JM. Tuberculous pleural effusion in children. *Chest*. 1999;115(1):26-30.
31. Cruz AT, Ong LT, Starke JR. Childhood pleural tuberculosis: a review of 45 cases. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(11):981-4.
32. Seiscento M, Vargas FS, Rujula MJP, Bombarda S, Uip DE, Galesi VMN. Aspectos epidemiológicos da tuberculose pleural no estado de São Paulo (1998-2005). *J Bras Pneumol*. 2009;548-54.
33. Kirsch CM, Kroe DM, Azzi RL, Jensen WA, Kagawa FT, Wehner JH. The optimal number of pleural biopsy specimens for a diagnosis of tuberculous pleurisy. *Chest*. 1997;112(3):702-6.
34. Dixon G, de Fonseka D, Maskell N. Pleural controversies: image guided biopsy vs. thoracoscopy for undiagnosed pleural effusions? *Journal of thoracic disease*. 2015;7(6):1041.
35. Diacon AH, Van de Wal BW, Wyser C, Smedema JP, Bezuidenhout J, Bolliger CT, et al. Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study. *Eur Respir J*. 2003;22(4):589-91.
36. Chiu CY, Wu JH, Wong KS. Clinical spectrum of tuberculous pleural effusion in children. *Pediatr Int*. 2007;49(3):359-62.
37. McGrath EE, Warriner D, Anderson PB. Pleural fluid characteristics of tuberculous pleural effusions. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*. 2010;39(6):540-3.
38. Choi H, Chon HR, Kim K, Kim S, Oh K-J, Jeong SH, et al. Clinical and Laboratory Differences between Lymphocyte-and Neutrophil-Predominant Pleural Tuberculosis. *PloS one*. 2016;11(10):e0165428.
39. Light RW. Clinical practice. Pleural effusion. *N Engl J Med*. 2002;346(25):1971-7.
40. Pérez-Rodríguez E, Pérez Walton IJ, Sanchez Hernández JJ, Pallarés E, Rubi J, Jimenez Castro D, et al. ADA1/ADAp ratio in pleural tuberculosis: an excellent diagnostic parameter in pleural fluid. *Respir Med*. 1999;93(11):816-21.
41. Trajman A, Kaisermann C, Luiz RR, Sperhacke RD, Rossetti ML, Féres Saad MH, et al. Pleural fluid ADA, IgA-ELISA and PCR sensitivities for the diagnosis of pleural tuberculosis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2007;67(8):877-84.
42. Morisson P, Neves DD. Avaliação da adenosina desaminase no diagnóstico da tuberculose pleural: uma metanálise brasileira. *J Bras Pneumol*. 2008;34(4):217-24.

43. da Silva CT, Behrsin RF, Cardoso GP, de Araújo EG. Evaluation of adenosine deaminase activity for the diagnosis of pleural TB in lymphocytic pleural effusions. *Biomark Med.* 2013;7(1):113-8.
44. Porcel JM, Esquerda A, Bielsa S. Diagnostic performance of adenosine deaminase activity in pleural fluid: a single-center experience with over 2100 consecutive patients. *European journal of internal medicine.* 2010;21(5):419-23.
45. Wu Y, Zhao G, Wang X, Wang M. Pleural effusion adenosine deaminase is not accurate in diagnosis of pediatric tuberculous pleural effusion: a retrospective study. *European review for medical and pharmacological sciences.* 2015;19(9):1706-10.
46. Mishra OP, Kumar R, Ali Z, Prasad R, Nath G. Evaluation of polymerase chain reaction and adenosine deaminase assay for the diagnosis of tuberculous effusions in children. *Arch Dis Child.* 2006;91(12):985-9.
47. Aggarwal AN, Agarwal R, Gupta D, Dhooria S, Behera D. Interferon gamma release assays for diagnosis of pleural tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical microbiology.* 2015;53(8):2451-9.
48. Rosso F, Michelon CT, Sperhacke RD, Verza M, Olival L, Conde MB, et al. Evaluation of real-time PCR of patient pleural effusion for diagnosis of tuberculosis. *BMC Res Notes.* 2011;4:279.
49. Li D, Shen Y, Fu X, Li M, Wang T, Wen F. Combined detections of interleukin-33 and adenosine deaminase for diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(1):888-93.
50. He Y, Zhang W, Huang T, Wang X, Wang M. Evaluation of a diagnostic flow chart applying medical thoracoscopy, adenosine deaminase and T-SPOT. TB in diagnosis of tuberculous pleural effusion. *European review for medical and pharmacological sciences.* 2015;19(19):3563-8.
51. Adamidi T, Soultzis N, Neofytou E, Zannetos S, Georgiou A, Benidis K, et al. Expression of YKL-40 and MIP-1a proteins in exudates and transudates: biomarkers for differential diagnosis of pleural effusions? A pilot study. *BMC pulmonary medicine.* 2015;15(1):1.
52. Koşar F, Yurt S, Arpınar YB, Şeker B, Kutbay ÖH, Uzun H. The comparative value of pleural fluid adenosine deaminase and neopterin levels in diagnostic utility of pleural tuberculosis. *Tuberkuloz ve toraks.* 2015;63(4):243-9.
53. Yang L, Hu Y-J, Li F-G, Chang X-J, Zhang T-H, Wang Z-T. Analysis of cytokine levers in pleural effusions of tuberculous pleurisy and tuberculous empyema. *Mediators of inflammation.* 2016;2016.
54. Valdés L, Alvarez D, San José E, Penela P, Valle JM, García-Pazos JM, et al. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. *Arch Intern Med.* 1998;158(18):2017-21.

55. Light R. Tuberculous pleural effusions. In: Wilkins W, editor. *Pleural diseases*. 3rd ed. ed: Baltimore; 1995. p. 154 - 66.
56. Shu CC, Lee LN, Wang JT, Chien YJ, Wang JY, Yu CJ, et al. Non-tuberculous mycobacterial pleurisy: an 8-year single-centre experience in Taiwan. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(5):635-41, 4 p following 41.

7. ARTIGO

Tuberculose pleural em crianças e adolescentes: dez anos de experiência

Tuberculosis in children and adolescents: ten years' experience

Magda Lunelli ^{1,2}

Gilberto Bueno Fischer ^{1,2}

Cristiano Feijó de Andrade ^{1,2}

Helena Teresinha Mocelin ²

João Antonio Bonfadini Lima ²

Rodrigo Moreira Bello ²

Bianca Furian ³

1 – Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

2 – Serviço de Pneumologia Pediátrica do Hospital da Criança Santo Antônio/ Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

3 – Serviço de Patologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Estudo foi realizado no Hospital da Criança Santo Antônio – Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Faz parte da dissertação de mestrado do Programa de Pós-graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Estudo sem financiamento.

Endereço para correspondência:

Magda Lunelli

Fone/Fax +55 51 3214 8646

Avenida Independência, número 155, Hospital da Criança Santo Antônio – Sala da Pneumologia Pediátrica. Bairro Independência – Porto Alegre – RS.

CEP 90240-510

E-mail: lunelli.magda@gmail.com

Palavras chave: Derrame pleural, Tuberculose, Crianças e adolescentes

RESUMO

Introdução: A tuberculose pleural é causa comum de derrame pleural em todo o mundo. O diagnóstico precoce de tuberculose pleural é desafiador, e seu atraso pode gerar internações prolongadas e uso desnecessário de antibióticos. Normalmente, o derrame pleural é unilateral, e o líquido pleural exsudativo deve-se à reação de hipersensibilidade tardia ao *Mycobacterium tuberculosis*. Poucos estudos caracterizam a população pediátrica com derrame pleural tuberculoso, contribuindo para que o diagnóstico seja negligenciado.

Objetivo: Analisar as características das crianças e adolescentes com diagnóstico de tuberculose pleural atendidas em um serviço de pneumologia pediátrica no sul do Brasil entre 2007 e 2016.

Resultados: Durante o período estudado, foram identificados 59 crianças e adolescentes, com idade inferior a 18 anos, com diagnóstico de tuberculose pleural. A idade média foi de 10,9 anos, sendo que 11 pacientes (20%) tinham até 6 anos de idade. A maioria (63%) era do sexo masculino. Os sintomas mais comuns observados foram febre, tosse e dor torácica. A mediana de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi 14 dias. Em 70% dos casos havia história de contato com adulto com relato de tuberculose. Quando analisado o líquido pleural observou-se predomínio de linfócitos; e ADA acima de 40UI/L em 84% dos pacientes. A biópsia pleural foi realizada em 85% dos casos e a cultura do material de biópsia foi positiva em 6 pacientes. Cerca de 83,1% fizeram uso de antibioticoterapia, antes do diagnóstico, e destes 43% usaram 2 ou mais antibióticos com cobertura para germe comum.

Conclusões: Nesta serie de casos observou-se tempo prolongado entre o início dos sintomas e o diagnóstico, além de uso desnecessário de antibiótico em número expressivo de pacientes.

ABSTRACT

Introduction: Pleural tuberculosis is a common cause of pleural effusion worldwide. Early diagnosis of pleural tuberculosis is challenging, and its delay can lead to prolonged hospitalizations and unnecessary use of antibiotics. Usually pleural effusion is unilateral, and exudative pleural fluid is due to the late hypersensitivity reaction to *Mycobacterium tuberculosis*. Few studies characterize the pediatric population with tuberculous pleural effusion, thus contributing to an overlooked diagnosis.

Objective: To analyze the characteristics of children and adolescents diagnosed with pleural tuberculosis treated at a pediatric pulmonology service in southern Brazil between 2007 and 2016.

Results: During the study period, 59 children and adolescents, aged less than 18 years, with diagnosis of pleural tuberculosis were identified. The mean age was 10.9 years, and 11 patients (20%) were up to 6 years of age. The majority (63%) were male. The most common symptoms observed were fever, cough and chest pain. The median time between onset of symptoms and diagnosis was 14 days. In 70% of the cases there was a history of contact with an adult with a history of tuberculosis. When the pleural fluid was analyzed, a predominance of lymphocytes was observed; and ADA above 40 IU / L in 84% of patients. Pleural biopsy was performed in 85% of cases and culture of the biopsy material was positive in 6 patients. About 83.1% used antibiotic therapy prior to diagnosis, of which 43% used 2 or more antibiotics with common germ coverage.

Conclusions: In this series of cases, there was a prolonged time between the onset of symptoms and the diagnosis, in addition to unnecessary use of antibiotic in expressive numbers of patients.

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é um importante problema de saúde mundial. O Brasil, que é um dos países priorizados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) no controle da doença; e, em conjunto com outros países, apresenta os maiores números absolutos de casos mundiais de TB (1). Em Porto Alegre, no sul do Brasil, o coeficiente de incidência de TB em 2014 foi de 99,3/100mil habitantes (2). Conforme dados da OMS, crianças (com idade inferior a 15 anos) representaram 6,3% dos casos notificados mundialmente em 2015 (1). A tuberculose pulmonar é o tipo mais frequentemente observado em crianças; entretanto, 30 – 40% das crianças apresentam tuberculose extrapulmonar (3).

Dentre as causas de tuberculose extrapulmonar destaca-se a tuberculose pleural; porém existem poucos dados sobre a epidemiologia específica dessa forma

em crianças (4). Sabe-se que a incidência da doença pleural tuberculosa varia conforme os países analisados e a presença de coinfeção com HIV (4-6).

A tuberculose pleural pode ser uma manifestação de infecção primária ou reativada, sendo a última mais frequente em adultos de países desenvolvidos (7, 8) e a primeira em crianças menores. Especula-se que o derrame pleural tuberculoso seja resultado da ruptura de um foco caseoso subpleural para dentro do espaço pleural (7-11), causando uma reação de hipersensibilidade tardia do tipo IV, na qual diferentes citocinas estimulam a atividade antimicrobiana dos macrófagos, aumentando assim a permeabilidade capilar (7-9, 11).

A tuberculose pleural é definida pela identificação do *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) na microscopia do esfregaço (coloração pelo método de Ziehl-Neelsen), cultura de líquido pleural ou de material de biópsia pleural, em associação com achados clínicos e/ou de imagem compatíveis com infecção pleural (3, 12, 13).

Nas crianças, entretanto, devido à dificuldade em isolar o *M. tuberculosis*, o diagnóstico muitas vezes é baseado em indicações indiretas, tais como: critérios epidemiológicos, radiológicos, clínicos e laboratoriais (14). Deve-se sempre considerar a TB pleural como diagnóstico diferencial nas crianças com derrames pleurais (DP) isolados, não toxêmicas, principalmente naquelas com mais de cinco anos de idade (4). A história de contato com um adulto com diagnóstico de TB pulmonar reforça a suspeita diagnóstica (15).

O diagnóstico precoce da tuberculose pleural diminui as intervenções terapêuticas desnecessárias, como internação e antibioticoterapia, assim como a morbidade desses pacientes. A tuberculose na infância reflete a insuficiência do sistema de saúde pública no controle da transmissão da infecção na comunidade. A identificação e detecção sistemática da fonte de transmissão e aplicação de medidas efetivas estão intimamente ligadas ao controle da tuberculose infantil (13). No entanto, o tratamento baseado somente na suspeita clínica, e não nos procedimentos e exames laboratoriais, resulta em sobretratamento, atraso no diagnóstico preciso e grande morbidade (16).

Com objetivo de determinar as características dos pacientes pediátricos com tuberculose pleural, esse estudo descreve os achados clínicos e laboratoriais dos

pacientes que foram diagnosticados com tuberculose pleural, durante internação em um Hospital Pediátrico de referência no sul do Brasil.

PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo realizado através da revisão de prontuários de todas as crianças e adolescentes internados no serviço de pneumologia pediátrica do Hospital da Criança Santo Antônio de Porto Alegre, sul do Brasil, entre os meses de janeiro de 2007 e dezembro de 2016 com diagnóstico de tuberculose pleural. O Hospital da Criança Santo Antônio é um hospital terciário com cerca de 150 leitos, referência no tratamento especializado de crianças e adolescentes com até 18 anos.

Os critérios para considerar o diagnóstico de TBP foram: a) presença do bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) ou cultura positiva para *Mycobacterium tuberculosis* em amostra de escarro, aspirado gástrico, líquido pleural ou material de biópsia; b) exame anatomopatológico de biópsia pleural demonstrando granuloma com ou sem necrose caseosa; c) quadro clínico sugestivo de TBP associado à presença de derrame pleural e teste tuberculínico cutâneo maior ou igual a 10mm (teste positivo, conforme definições da OMS) em pacientes com pelo menos um dos seguintes: história de contato com adulto com relato de tuberculose, predomínio de linfócitos à análise celular do líquido pleural, quantificação de ADA no líquido pleural maior ou igual a 40 U/L; e, d) melhora do quadro clínico e radiológico após tratamento com drogas tuberculostáticas.

Previamente ao início da coleta de dados, foi obtida aprovação pelo Comitê de ética e pesquisa da Irmandade Santa Casa de Misericórdia, da qual faz parte o Hospital da Criança Santo Antônio.

Para análise estatística, os dados foram digitados no programa Excel® e posteriormente exportados para o programa SPSS v. 20.0. Foram descritas as variáveis categóricas por frequências e percentuais. As variáveis quantitativas com distribuição simétrica foram descritas pela média e o desvio padrão e as com distribuição assimétrica pela mediana e o intervalo interquartil. As variáveis

quantitativas com distribuição simétrica foram comparadas pelo teste t de Student para amostras independentes quando a sua comparação foi estabelecida entre duas categorias e pelo teste de Análise de Variância (ANOVA) quando entre três categorias. As variáveis com distribuição assimétrica foram comparadas pelo teste de Mann-Whitney quando a comparação foi estabelecida entre duas categorias, e pelo teste de Kruskal-Wallis quando entre três categorias. As variáveis quantitativas foram correlacionadas entre si pelo coeficiente de correlação de Spearman. Foi considerado um nível de significância de 5% para as comparações estabelecidas.

RESULTADOS

Foram identificados 59 pacientes com tuberculose pleural no período de estudo. A forma pela qual o diagnóstico foi determinado está descrita na tabela 1. Dentre os 59 pacientes, 37 (63%) eram do sexo masculino. A média de idade foi 10,9 anos (10,9±4,3). Crianças com seis anos ou menos representaram 20% da população do estudo. Os sintomas mais comumente relatados foram febre (85%), dor torácica (73%) e tosse (70%). Com frequência menor, também foram relatados dispneia, emagrecimento, sudorese noturna e hemoptise (36%, 31%, 26% e 2% respectivamente). Comorbidades como asma, doenças neurológicas, dependência química e infecção pelo HIV foram referidas por 19 pacientes (32,2%). Somente 1 paciente apresentava HIV positivo. A média de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi bastante variável – entre 2 e 97 dias com mediana de 14 dias. Cerca de 67% dos pacientes tinham o estado nutricional classificado como eutrofia e 13,6% como baixo IMC para idade. Contato com pessoa próxima com relato de tuberculose foi observado em 70% dos pacientes. Os dados demográficos e os achados clínicos estão descritos na Tabela 2.

O radiograma de tórax foi realizado em todos os pacientes e o achado mais frequente foi derrame pleural que em 64,4% era observado à direita. Ecografia de tórax foi realizada em 71,2% dos pacientes e a tomografia computadorizada de tórax foi realizada em 20,3%. Cerca de 12% dos pacientes apresentavam lesão pulmonar associada.

O teste tuberculínico foi positivo em 66% dos pacientes, nos quais o teste foi realizado; entretanto foi anérgico em 7% dos casos. Exame de escarro foi realizado em 18 pacientes, sendo que em único caso foi positivo para pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), o mesmo apresentava doença pulmonar parenquimatosa associada.

O líquido pleural apresentava em média, proteína de 5,3 e pH de 7,19. Já os valores de DHL e a glicose tiveram grande variação, sendo suas medianas respectivamente de 519 e 74. Em 92% houve predomínio de linfócitos na celularidade do líquido pleural. Não houve diferença significativa no predomínio de linfócitos ou neutrófilos quando comparados os tempos de sintomas à realização da toracocentese. A relação linfócitos/neutrófilos do líquido pleural foi superior a 0,75 em 96,1% dos casos. A dosagem de ADA do líquido pleural foi maior que 40 em 84% dos pacientes. Não houve diferença significativa nos valores de ADA, quando subdivididos grupos em faixas etárias (0-6 anos, 7- 14 anos e maiores de 15 anos). A cultura do líquido pleural foi positiva em somente 1 dos casos. Dados podem ser verificados na Tabela 3.

Biópsia pleural foi realizada em 50/59 pacientes (85%), em sua maioria pelo método de fechado com agulha. Presença de granuloma no anatomopatológico foi demonstrado em 44/50 casos. A cultura do material de biópsia foi realizada no material de biópsia pleural de 8 pacientes e foi positiva em 6 casos.

Resultados dos exames complementares, incluído dados sobre material de biópsia pleural, são demonstrados na Tabela 4.

Diagnóstico de pneumonia e uso de antibiótico foram observados em 83,1% dos pacientes, sendo que, em 43% destes houve uso de 2 ou mais antibióticos. Em um dos pacientes observou-se, além do acometimento pleural, lesões linfonodais expressivas e acometimento ósseo; e em outro paciente observou-se comprometimento ósseo e empiema necessitatis.

DISCUSSÃO

Em nossa casuística a maioria dos pacientes eram meninos, e a média de idade foi de 10,9 anos – dados que se assemelham aos encontrados em estudo publicado em 2009 (18). Crianças com seis anos ou menos representaram 20% da amostra do estudo. Clinicamente os pacientes apresentaram: febre, tosse e dor torácica, conforme já descrito por outros autores (13, 19, 20). A história de contato com pessoa com tuberculose foi identificada na maioria dos casos. Porcentagens bem menores foram observadas em outros estudos realizado em crianças (18, 20).

Houve grande variação entre os pacientes, quando analisados dados sobre início dos sintomas e suspeita diagnóstica de tuberculose pleural. Talvez, o curto tempo para diagnóstico naquelas crianças que já procuravam serviço terciário pode ser justificado pelo fato de que os médicos que atendem no hospital têm mais experiência com casos de tuberculose pleural, tendo em vista que a emergência do Hospital da Criança Santo Antônio atende livre demanda.

Na nossa casuística observou-se comprometimento do parênquima pulmonar associado ao derrame pleural na minoria dos casos. Já, Merino et al. (1999) descreveu esses achados em 59% dos casos.

Contrariando o que foi descrito por Light em 1992, que referia que 50% dos pacientes apresentavam teste tuberculínico anérgico (9), 66% dos pacientes apresentaram teste positivo; o que corrobora os dados descritos por outros autores (18, 19). É possível que essa diferença se relacione com a faixa etária dos pacientes, pois os dados dos estudos realizados por Light foram provenientes de pacientes adultos.

A análise da celularidade do líquido pleural tuberculoso demonstra predomínio de linfócitos em 60% a 90% dos casos nas fases subaguda e crônica da inflamação. (6, 21). Dentre os pacientes do nosso estudo na maioria dos mesmos houve predomínio de linfócitos na celularidade do líquido pleural. Dados semelhantes foram descritos em estudos realizados em crianças (19, 20, 22). A

dosagem de adenosina deaminase no líquido pleural tem sido muito estudada. Valores maiores de 40UI/L são considerados de alta sensibilidade e especificidade no diagnóstico de tuberculose pleural (5, 6, 11, 23-25). Em nosso estudo observamos ADA positivo em grande parte dos casos.

A biópsia pleural, apesar de ser método diagnóstico importante na tuberculose pleural, é pouco utilizada em crianças e adolescentes devido à invasividade do procedimento. Em nosso estudo, a biópsia pleural foi realizada na maioria dos casos. A cultura do material de biópsia foi positiva em 6 casos de 8 pesquisados.

Métodos para determinar a presença do *M. tuberculosis* (padrão ouro diagnóstico) como: pesquisa de BAAR no escarro, pesquisa de BAAR e cultura do líquido pleural, foram utilizados. Pela natureza paucibacilar da tuberculose pleural sabe-se do baixo rendimento destes testes (4, 9, 17, 21, 26).

Normalmente a suspeita de tuberculose pleural também baseia-se na pouca resposta à antibioticoterapia convencional em uma criança com doença pulmonar ou pleural (17). Nos indivíduos pesquisados, observamos que dois ou mais antibióticos foram utilizados. Baseado nesse achado observa-se a baixa suspeição de tuberculose pleural nessa população. Mesmo após a falha do primeiro tratamento com antibiótico. Esse importante achado, curiosamente não tem sido descrito na literatura. É importante que o médico da rede de saúde pública (pediatras e médicos de saúde da família) considerem esse diagnóstico em crianças com derrame pleural isolado e em bom estado geral, evitando o uso inadequado de antibióticos.

Dentre as limitações do nosso estudo estão: a característica da coleta dos dados que foi retrospectiva; além da análise de pacientes em um hospital de atendimento terciário, o que, portanto pode não representar exatamente a população de pacientes em nível de atenção primária. Entretanto, sabe-se que crianças e adolescentes que apresentem derrame pleural de grande monta, em nosso meio, são encaminhados para atendimento terciário. Ainda, cabe ressaltar que durante um intervalo de tempo, no qual os dados foram analisados, o teste tuberculínico ficou indisponível devido a não produção do mesmo.

A tuberculose pleural (TBP) é uma das apresentações mais comuns da TB extrapulmonar em indivíduos adultos não portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (17), além de ser a causa mais comum de derrame pleural em todo o mundo (4-6, 10). Deve-se sempre considerar a TBP como diagnóstico diferencial em crianças não toxêmicas com derrames pleurais (DP) isolados, principalmente naquelas com mais de cinco anos de idade (4). A história de contato com um adulto com diagnóstico de TB pulmonar reforça a suspeita diagnóstica (15).

Em crianças o diagnóstico de TBP é difícil de ser estabelecido. O Ministério da Saúde do Brasil em 2010 publicou um escore de pontos para diagnóstico de tuberculose na infância. Se esse critério de pontuação fosse utilizado na TBP o diagnóstico seria pouco provável em grande números de crianças com diagnóstico de TBP estabelecido pelo exame anatomopatológico do material da biópsia pleural (dados não apresentados).

Mais estudos que comparem características dos pacientes pediátricos e adolescentes com as características observadas em adultos são necessários. O desenvolvimento de escores clínicos para diagnóstico de TBP em crianças e adolescentes facilitaria o diagnóstico na prática médica diária. O diagnóstico precoce e de forma menos invasiva possivelmente contribuirá para a redução da morbidade desses pacientes além de diminuir o uso desnecessário de antibioticoterapia.

CONCLUSÃO

Nessa população, os sintomas mais frequentes na tuberculose pleural foram: febre, dor torácica e tosse. Houve relato de contato com pessoa com tuberculose em grande parte dos pacientes. O teste tuberculínico cutâneo foi positivo na maioria dos casos. Na análise do líquido pleural, houve predomínio de linfócitos e a dosagem de ADA estava elevada em 84% dos pacientes. A biópsia pleural foi realizada em 85% dos casos, sendo que entre esses, 88% apresentavam granuloma. A cultura do material de biópsia foi positiva em 6 pacientes. Entretanto, houve demora no tempo de diagnóstico, além de uso de antibióticos, muitas vezes desnecessariamente.

REFERÊNCIAS

1. Global Tuberculosis Report 2016. Geneva: World Health Organization; 2016.
2. Saúde MdS-SdVe. Boletim Epidemiológico - Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à tuberculose. 2015.
3. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2014.
4. Fischer GB, Andrade CF, Lima JB. Pleural tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev.* 2011;12(1):27-30.
5. Wong PC. Management of tuberculous pleuritis: can we do better? *Respirology.* 2005;10(2):144-8.
6. Lazarus AA, McKay S, Gilbert R. Pleural tuberculosis. *Disease-a-Month.* 2007;53(1):16-21.
7. Porcel JM. Tuberculous pleural effusion. *Lung.* 2009;187(5):263-70.
8. Ferreiro L, San José E, Valdés L. Tuberculous pleural effusion. *Arch Bronconeumol.* 2014;50(10):435-43.
9. Light RW. Pleural diseases. *Disease-a-Month.* 1992;38(5):266-331.
10. Valdés L, Pose A, San José E, Martí JM. Tuberculous pleural effusions. *European journal of internal medicine.* 2003;14(2):77-88.
11. Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, Sahn SA. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest.* 2007;131(3):880-9.
12. Villena V, López-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Martín-Escribano P, Ortuño-de-Solo B, Estenoz-Alfaro J. Interferon-gamma in 388 immunocompromised and immunocompetent patients for diagnosing pleural tuberculosis. *Eur Respir J.* 1996;9(12):2635-9.
13. Maltezou HC, Spyridis P, Kafetzis DA. Extra-pulmonary tuberculosis in children. *Arch Dis Child.* 2000;83(4):342-6.
14. Lima JA, Icasa E, Menegotto BG, Fischer GB, Barreto S. Características clínicas e epidemiológicas do adulto contagiante da criança com tuberculose. *J Pneumol.* 2004;30(3):243-52.
15. Chakrabarti B, Davies PD. Pleural tuberculosis. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2006;65(1):26-33.

16. da Silva CT, Behrsin RF, Cardoso GP, de Araújo EG. Evaluation of adenosine deaminase activity for the diagnosis of pleural TB in lymphocytic pleural effusions. *Biomark Med.* 2013;7(1):113-8.
17. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2011.; 2011. p. 284.
18. Cruz AT, Ong LT, Starke JR. Childhood pleural tuberculosis: a review of 45 cases. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(11):981-4.
19. Chiu CY, Wu JH, Wong KS. Clinical spectrum of tuberculous pleural effusion in children. *Pediatr Int.* 2007;49(3):359-62.
20. Wang JL, Zhao GW, Zhang ZQ, Wang XF, Wang MS. Clinicopathologic characteristics of pediatric tuberculous pleural effusion: a retrospective analysis of 112 consecutive cases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(16):2978-82.
21. Seiscento M, Conde MB, Dalcolmo MMP. Tuberculous pleural effusions. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2006;32:S174-S81.
22. Merino JM, Carpintero I, Alvarez T, Rodrigo J, Sánchez J, Coello JM. Tuberculous pleural effusion in children. *Chest.* 1999;115(1):26-30.
23. Light RW. Diagnostic principles in pleural disease. *Eur Respir J.* 1997;10(2):476-81.
24. Pérez-Rodríguez E, Pérez Walton IJ, Sanchez Hernández JJ, Pallarés E, Rubi J, Jimenez Castro D, et al. ADA1/ADAp ratio in pleural tuberculosis: an excellent diagnostic parameter in pleural fluid. *Respir Med.* 1999;93(11):816-21.
25. Trajman A, Kaisermann C, Luiz RR, Sperhacke RD, Rossetti ML, Féres Saad MH, et al. Pleural fluid ADA, IgA-ELISA and PCR sensitivities for the diagnosis of pleural tuberculosis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2007;67(8):877-84.
26. Baumann MH. Closed Needle Biopsy of the Pleura is a Valuable Diagnostic Procedure: Pro Closed Needle Biopsy. *Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology.* 1998;5(4):327-31.

LEGENDAS DAS TABELAS E FIGURAS

Tabela 1 – Critérios para determinação diagnóstica de tuberculose pleural nos pacientes do estudo

Tabela 2 – Dados demográficos e informações clínicas dos pacientes com tuberculose pleural

Tabela 3 – Análise do líquido pleural dos pacientes com tuberculose pleural

Tabela 4 – Características dos exames complementares realizados pelos pacientes com tuberculose pleural

Figura 1 – Radiograma de tórax evidenciando derrame pleural à direita em criança de 13 anos de idade com diagnóstico de tuberculose pleural

Figura 2 – Teste tuberculínico de paciente de 3 anos de idade com diagnóstico de tuberculose pleural

Figura 3 – Exame histopatológico de biópsia pleural de paciente com tuberculose pleural, que demonstra granuloma caseoso (seta).

TABELAS

Tabela 1 – Critérios para determinação diagnóstica de tuberculose pleural nos pacientes do estudo

Critério diagnóstico	N (%)
BAAR ou cultura positiva para <i>M. tuberculosis</i> em amostra de escarro, aspirado gástrico, líquido pleural ou material de biópsia	14 (24)
AP de biópsia pleural com granuloma	32 (54)
Clinica sugestiva de TBP associado à TT ≥ 10 mm em pacientes com pelo menos 1 dos seguintes: história de contato com adulto com relato de tuberculose, predomínio de linfócitos no LP ou ADA no LP ≥ 40 U/L;	5 (8)
Melhora do quadro clínico e radiológico após tratamento adequado com drogas tuberculostáticas	8 (14)

Tabela 2 – Dados demográficos e informações clínicas dos pacientes com tuberculose pleural

Característica	N (%) ou Média ± dp ou Mediana (IIQ)
IDADE (média ± dp)	10,9 ± 4,27
0 – 6 anos	11 (19)
7 – 14 anos	33 (56)
≥ 15 anos	15 (25)
SEXO	
Masculino	37 (63)
Feminino	22 (37)
ESTADO NUTRICIONAL	
Eutrófico	38 (64)
Baixo IMC para idade	8 (13)
Sobrepeso ou Obesidade	11 (19)
Sem dado disponível	2 (3)
SINTOMAS	
Febre	50 (85)
Tosse	41 (69)
Dor torácica	43 (73)
Dispneia	21 (36)
Sudorese Noturna	15 (25)
Emagrecimento	18 (30)
Hemoptise	1 (2)
Tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de TBP (mediana (IIQ))	14 (8-24)
COMORBIDADES	
Asma	11 (19)
Epilepsia	3 (5)
Dependência de substâncias psicoativas	2 (3)
Infecção por HIV	1 (2)
Outros*	4 (7)
HISTÓRIA DE CONTATO COM TUBERCULOSE	
Sim	39 (66)
Não	16 (27)
Sem dado disponível	4 (7)

dp: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartilico

* Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, Síndrome de Down, Esquizofrenia e Hidrocefalia.

Tabela 3 – Análise do líquido pleural dos pacientes com tuberculose pleural

Dados		N	% ou Média ± dp ou Mediana (IIQ)
Leucócitos(ce/mm³)	mediana (IIQ)	52	1445 (615 - 2153)
Linfócitos (%)	média±dp	51	78,6 ± 19,4
Polimorfonucleares(%)	mediana(IIQ)	51	6 (2 - 17)
pH	média±dp	32	7,19 ± 0,39
DHL (U/L)	mediana (IIQ)	50	519 (342 - 723)
Glicose (mg/dL)	média±dp	51	69,2 ± 24,7
Proteína (g/dL)	mediana(IIQ)	42	5,0 (5,0-6,0)
ADA (U/L)	média±dp	36	72,0 ± 46,8
Cultura		13	22
Positiva (%)		1	7,7

dp: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartilico

Tabela 4 – Características dos exames complementares realizados pelos pacientes com tuberculose pleural

Exame	N (%)
RADIOGRAMA DE TÓRAX	
Local do derrame	38 (64,4)
Direita	21 (35,6)
Esquerda	
Comprometimento parenquimatoso	
Sim	7 (11,9)
Não	52 (88,1)
TESTE TUBERCULÍNICO	
0 -<5	6 (10)
≥5 - <10	8 (13,5)
≥10	27 (46)
Não realizou teste ou dado indisponível	18 (30,5)
Baciloscopia do exame de escarro	
Positiva	1 (1,7)
Negativa	17 (28,8)
Exame não realizado ou com dado indisponível	41 (69,5)
BIÓPSIA PLEURAL	
Baciloscopia	
Positiva	7 (11,9)
Negativa	41 (69,5)
Não realizada ou com dado indisponível	11 (18,6)
Cultura	
Positiva	6 (10,2)
Negativa	2 (3,4)
Exame não realizado ou com dado indisponível	51 (86)
Histopatologia	
Granuloma com ou sem necrose	44 (74,4,5)
Outros achados	6 (10,2)
Não realizada	9 (15,3)

FIGURAS

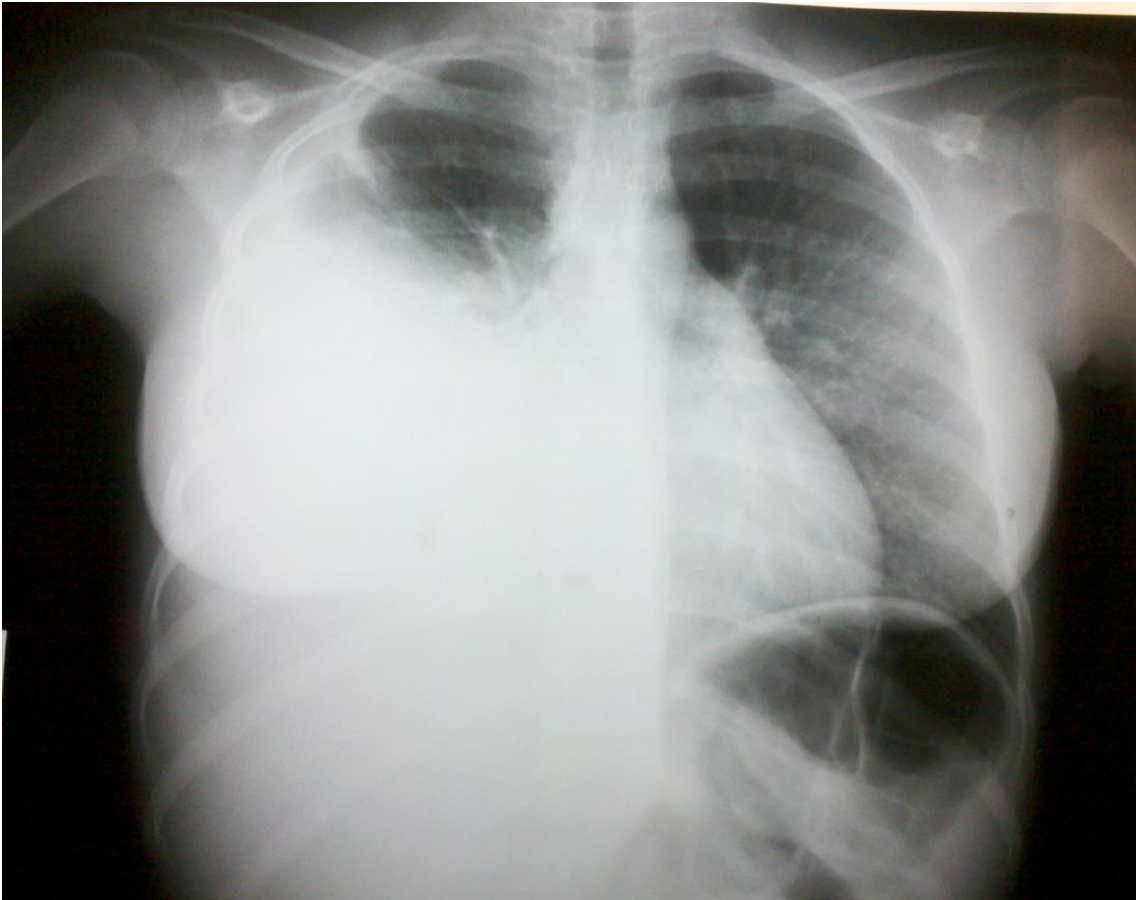


Figura 1 – Radiograma de tórax evidenciando derrame pleural à direita em criança de 13 anos de idade com diagnóstico de tuberculose pleural



Figura 2 – Teste tuberculínico em paciente de 3 anos de idade com diagnóstico de tuberculose pleural demonstrando área de endureção com flictenas

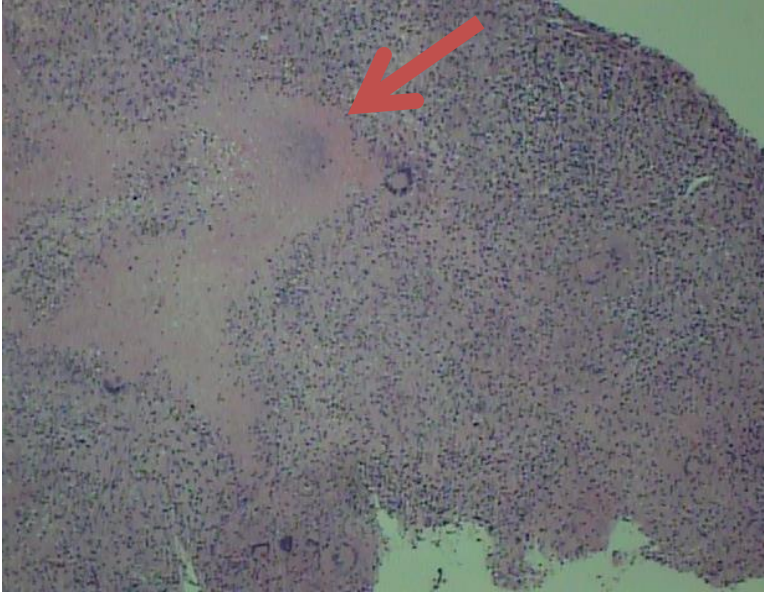


Figura 3 – Exame histopatológico de biópsia pleural de paciente com tuberculose pleural, demonstrando granuloma caseoso (seta).

8. CONCLUSÃO

Nesta serie de casos os sintomas mais frequentemente observados nos pacientes com diagnóstico de tuberculose pleural foram: febre, dor torácica e tosse. O contato com pessoa com relato de tuberculose foi observado em grande parte dos pacientes. O teste tuberculínico cutâneo foi positivo na maioria dos casos. Na análise do líquido pleural, houve predomínio de linfócitos e a dosagem de ADA estava elevada em 84% dos pacientes. A biópsia pleural foi realizada em 84,7% dos casos e a cultura do material de biópsia foi positiva em 6 pacientes. Entretanto, houve demora no tempo de diagnóstico, além de uso de antibióticos, muitas vezes desnecessariamente. Esses achados sugerem que ainda há falta treinamento adequado dos médicos da rede de saúde pública (pediatras e médicos de saúde da família) para que considerem como diagnóstico diferencial a TBP em crianças não toxêmicas, com derrame pleural isolado e com falha na resposta à antibioticoterapia. Isso evitaria, em muitos casos, o uso inadequado de antibióticos.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diagnóstico de tuberculose pleural em crianças é difícil de ser determinado. Há necessidade de que se desenvolvam escores para diagnóstico mais rápido e eficaz da doença. Alguns escores já foram sugeridos para pacientes adultos; porém, não há descrição na literatura de escores para crianças.

Ainda, observamos um número elevado de casos de tuberculose pleural nos últimos anos em nosso serviço - a alta prevalência de tuberculose pulmonar em adultos em Porto Alegre pode explicar parcialmente esse fenômeno. É possível que a falta de um programa de saúde pública, que busque ativamente pacientes adultos bacilíferos, aumente essa prevalência.

Fazem-se necessárias melhorias na assistência a crianças e adultos com tal diagnóstico objetivando diminuir a propagação da tuberculose.

ANEXOS E APÊNDICES

Anexo A – Aprovação do projeto de pesquisa

Título da Pesquisa: PERFIL DAS CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM TUBERCULOSE PLEURAL ASSISTIDAS PELO SERVIÇO DE PNEUMOLOGIA PEDIÁTRICA DE UM HOSPITAL INFANTIL DE REFERÊNCIA NO SUL DO BRASIL
Pesquisador Responsável: Gilberto Bueno Fischer
Área Temática:
Versão: 1
CAAE: 35746314.8.0000.5335
Submetido em: 06/09/2014
Instituição Proponente: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA
Situação da Versão do Projeto: Aprovado
Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio



Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_348129

Apêndice A – Ficha de coleta de dados

FICHA DE COLETA DE DADOS TB PLEURAL

INICIAIS DO NOME: _____ NÚMERO: _____

PRONTUÁRIO: _____ DATA DE NASCIMENTO: _____ IDADE NA INTERNAÇÃO: _____

SEXO: Masculino Feminino

DATA DE INTERNAÇÃO: _____ DATA DIAGNÓSTICO: _____

DATA DA ALTA: _____ TEMPO DE INTERNAÇÃO: _____

TEMPO DE SINTOMAS ANTES DA INTERNAÇÃO: _____ TEMPO PARA SUSPEITA DIAGNÓSTICA NO HOSPITAL: _____

TEMPO ENTRE INÍCIO DOS SINTOMAS E SUSPEITA DIAGNÓSTICA: _____

SINTOMAS:

TOSSE	___1 – SIM ___2 – NÃO	___3 – dado indisponível
FEBRE	___1 – SIM ___2 – NÃO	___3 – dado indisponível
DOR TORÁCICA	___1 – SIM ___2 – NÃO	___3 – dado indisponível
EMAGRECIMENTO	___1 – SIM ___2 – NÃO	___3 – dado indisponível
HEMOPTISE	___1 – SIM ___2 – NÃO	___3 – dado indisponível
SUDORESE NOITE	___1 – SIM ___2 – NÃO	___3 – dado indisponível

COMORBIDADE: ___1 – SIM Qual? _____ ___2 – NÃO

Contato com TB ___1) sim ___2) não ___9) dado indisponível

RX DE TÓRAX DP ___1 – Direita ___2- Esquerda ___3- Bilateral

Doença parenquimatosa 1 – SIM ___ Achado? _____ ___2 - Não

ECO TX ___1 – SIM ___2 – NÃO Achado _____

TC TX ___1 – SIM ___2 – NÃO Achado _____

FIBRO ___1 – SIM ___2 – NÃO Achado _____

PPD ____ (VALOR) ___ Não realizado

ESCARRO ___1 – POS ___2 – NEG ___3- Não realizado

HEMOGRAMA ___1 – SIM ___2 – NÃO

HB _____

LEUC ____ BAST ____ (desvio - ___1 – SIM ___2 – NÃO) EOS ____ SEG ____ MON ____

HIV ___1 – POS ___2 – NEG ___3- Não realizado ou dado indisponível

IGG ____

IGE ____

PCR M. TUBERCULOSIS SANGUE ___1 – POS ___2 – NEG ___3- Não realizado

TORACOCENTESE ___1 – SIM ___2 – NÃO

DRENO DE TÓRAX ___1 – SIM ___2 – NÃO

PLEUROSCOPIA ___1 – SIM ___2 – NÃO

BIOPSIA DE PLEURA ___1 – SIM ___2 – NÃO

AP PLEURA

___1 Granuloma com necrose caseosa ___2 Granuloma com necrose ___3 Granuloma sem necrose
___4 Outros achados ___9 Não realizou biópsia

BAAR AP ___1 – POSITIVO ___2 – NEGATIVA ___3 – NÃO REALIZADA

CULT. AP ___1 – POSITIVO ___2 – NEGATIVA ___3 – NÃO REALIZADA

PCR LP ___1 – POSITIVO ___2 – NEGATIVA ___3 – NÃO REALIZADA ___4 INDETERMINADO

BAAR LP ___1 – POSITIVO ___2 – NEGATIVA ___3 – NÃO REALIZADA

CULT. LP ___1 – POSITIVO ___2 – NEGATIVA ___3 – NÃO REALIZADA

LIQUIDO PLEURAL

LDH ___ PT ___ GLIC ___ Ph ___ CEL ___ LINF ___ NEUTR ___ EOSIN ___ ADA ___

OUTROS ÓRGÃOS ___1) SIM ___2) NÃO

Pulmonar ___1) SIM ___2) NÃO

Linfonodo ___1) SIM ___2) NÃO

Óssea ___1) SIM ___2) NÃO

Hepática ___1) SIM ___2) NÃO

Peritoneal ___1) SIM ___2) NÃO

ESTADO NUTRICIONAL ___1_ EUTROFICO ___2_ MAGREZA ___3_ SOBREPESO ___4_ OBESIDADE ___9_ SEM RELATO

ATB PRÉVIO ___1) SIM ___2) NÃO

1 = 1 // 2=2 // 3= 3 OU MAIS // 0 = nenhum// 9 – sem relato

SISTEMA DE PONTOS MS 2010= _____

Quadro clínico-radiológico		Contato	PT vs. BCG	Estado nutricional
Sintomas há > 2 semanas +15 pontos	Alteração do Rx há > 2 semanas +15 pontos	Contato próximo com adulto tuberculoso nos últimos 2 anos +10 pontos	≥ 10 mm em vacinados há < 2 anos ou ≥ 5 mm em vacinados há > 2 anos ou não vacinados +15 pontos	Desnutrido grave +5 pontos
Assintomático ou sintomas há < 2 semanas 0 pontos	Alteração do Rx há < 2 semanas +5 pontos			
Melhora com antibiótico comum ou sem terapêutica -10 pontos	Rx normal -5 pontos	Contato ocasional ou ausente 0 pontos		Peso ≥ P10 ou desnutrido não grave 0 pontos
≥ 40 pontos – diagnóstico muito provável 30-35 pontos – diagnóstico possível ≤ 25 pontos – diagnóstico pouco provável				