

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM PEDIATRIA

MURIEL BOSSLE SARMENTO

**TUBERCULOSE PLEURAL EM PEDIATRIA:**  
SÉRIE DE CASOS DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES ATENDIDOS EM  
HOSPITAL PÚBLICO UNIVERSITÁRIO DO SUL DO BRASIL

PORTO ALEGRE  
2022

MURIEL BOSSLE SARMENTO

**TUBERCULOSE PLEURAL EM PEDIATRIA:**  
SÉRIE DE CASOS DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES ATENDIDOS EM  
HOSPITAL PÚBLICO UNIVERSITÁRIO DO SUL DO BRASIL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao  
Programa de Residência Médica em Pediatria do  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Valentina C. B. Gava Chakr

PORTO ALEGRE  
2022

#### CIP - Catalogação na Publicação

Sarmiento, Muriel Bossle

Tuberculose pleural em pediatria: série de casos de crianças e adolescentes atendidos em hospital público universitário do sul do Brasil / Muriel Bossle Sarmiento. -- 2022.

31 f.

Orientadora: Valentina Coutinho Baldoto Gava Chakr.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Residência Médica em Pediatria, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Tuberculose. 2. Derrame Pleural. 3. Pediatria.

I. Chakr, Valentina Coutinho Baldoto Gava, orient.  
II. Título.

Agradeço aos meus pacientes, aos meus colegas e aos meus professores, que fizeram valer esses três anos de residência em Pediatria.

## RESUMO

**Introdução:** A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. O Brasil está entre os trinta países com maior prevalência da doença, e Porto Alegre é uma das capitais brasileiras com o maior número de casos novos. A tuberculose pleural (TP) é a forma extrapulmonar mais frequentemente observada em pediatria. Ainda há escassez de informações clínicas e epidemiológicas nesta faixa etária. **Objetivos:** Descrever as características clínicas, radiológicas e laboratoriais de crianças e adolescentes que internaram com TP em um hospital universitário terciário. **Metodologia:** Estudo retrospectivo transversal de crianças e adolescentes abaixo de 18 anos diagnosticados com TP no período de janeiro de 2001 a junho de 2018 em um hospital universitário terciário. Foram analisados dados de prontuário eletrônico referentes à apresentação clínico-epidemiológica, resultado do teste de *Mantoux*, exames laboratoriais e radiológicos. **Resultados:** Trinta e três crianças e adolescentes foram diagnosticados com TP durante o período estudado. Entre eles, 19 (58%) eram mulheres. A idade média foi de 11,03 anos (11,03 ± 5,1). Crianças com 6 anos ou menos representaram 24,2% da população estudada. Os sintomas mais comumente referidos foram febre (88%), tosse (67%), dispneia (48%) e dor torácica (45%). O tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi variável – entre 4 e 300 dias, com uma mediana de 21 dias. Efusão pleural unilateral foi descrita em 88% dos casos. Houve predomínio de linfócitos em 78% das amostras de líquido pleural. A dosagem de adenosina deaminase (ADA) foi maior do que 40U/L em 87% dos pacientes e a razão LDH/ADA foi inferior a 16 também em 87% dos casos. Diagnóstico prévio de pneumonia comunitária e uso de antibióticos foram observados em 63,6% dos pacientes. História de contato com adulto com TB ocorreu em 45,5% dos casos. **Conclusões:** Sugere-se considerar o diagnóstico de TP em crianças e adolescentes com as seguintes características: presença de febre, tosse, dispneia e dor torácica; história de contato com TB; *Mantoux* ≥ 10mm; efusão pleural unilateral; predomínio de linfócitos na amostra de líquido pleural; ADA maior do que 40U/L no LP; LDH/ADA <16 e resposta pobre aos antibióticos prescritos para pneumonia adquirida na comunidade.

**Palavras-chave:** Tuberculose, Derrame pleural, Pediatria.

## ABSTRACT

**Background:** Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. Brazil is one of the thirty countries with the highest prevalence of the disease, and Porto Alegre is one of the Brazilian capitals with the highest number of new cases. Pleural tuberculosis (PT) is the most frequent extrapulmonary form of TB in Pediatrics. However, there are few data on the specific epidemiology and clinical characteristics in this age group. **Objectives:** This study aimed to describe the clinical, radiological and laboratory findings of children and adolescents diagnosed with PT at a tertiary university hospital. **Methods:** Retrospective cross-sectional study with patients under 18 years old diagnosed with confirmed pleural tuberculosis in a tertiary university hospital between January 2001 and June 2018. Medical and epidemiological history, *Mantoux* tuberculin skin test results, laboratory and radiological findings were retrieved from electronic health records. **Results:** Thirty three children and adolescents were diagnosed with TP during the period of study. Among them, 19 (58%) were female. The mean age was 11.03 years old ( $11.03 \pm 5.1$ ). Twenty four percent was represented by children aged six years old or less. The most common symptoms were fever (88%), cough (67%), shortness of breath (48%) and chest pain (45%). Time between beginning of symptoms and diagnosis were variable – between 4 and 300 days, with a median of 21 days. Unilateral pleural effusion was described in 88% of the cases. Lymphocytes predominance was found in 78% of pleural fluid samples. The dosage of ADA was greater than 40U/L in 87% of the patients and the LDH/ADA ratio was inferior to 16 in 87% of the cases. Previous diagnosis of community-acquired pneumonia and antibiotic treatment were observed in 63.6% of the patients. There was history of contact with an adult with TB in 45.5% of the cases. **Conclusions:** We suggest the diagnosis of PT in children and adolescents should be considered when the following findings are present: fever, cough, shortness of breath, and chest pain; history of TB contact; *Mantoux*  $\geq 10\text{mm}$ ; unilateral pleural effusion; lymphocytes predominance in the pleural fluid; ADA  $> 40\text{U/L}$  in the pleural fluid; LDH/ADA  $< 16$ , and poor response to antibiotic treatment for community-acquired pneumonia.

**Keywords:** Tuberculosis, Pleural disease, Pediatrics.

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Envolvimento pleural na epidemiologia da tuberculose.....	15
Tabela 2 - Métodos laboratoriais usados para confirmar o diagnóstico de TP. ....	21
Tabela 3 - Achados clínicos e radiológicos dos pacientes com tuberculose pleural.	23
Tabela 4 - Análise do líquido pleural dos pacientes com tuberculose pleural. ....	24



## ABREVIATURAS

AP = Anatomopatológico  
BAAR = Bacilo álcool-ácido resistente  
CI = Coeficiente de incidência  
DP = Derrame pleural  
cTP = Tuberculose pleural confirmada  
HCPA = Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
HIV = Vírus da imunodeficiência humana  
IIQ = intervalo interquartil  
LBA = Lavado broncoalveolar  
LDH = Lactato desidrogenase  
LP = Líquido pleural  
PCR = Reação em cadeia de polimerase  
pH = Potencial hidrogeniônico  
POA = Porto Alegre  
PPD = Prova tuberculínica cutânea  
p-TP = Tuberculose pleural provável  
RX = Radiografia  
SUS = Sistema Único de Saúde  
TB = Tuberculose  
TC = Tomografia computadorizada  
TP = Tuberculose pleural



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>13</b>
1.1 REFERENCIAL TEÓRICO	13
1.2 JUSTIFICATIVA	16
1.3 OBJETIVOS	17
<b>1.3.1 Objetivo geral</b>	<b>17</b>
<b>1.3.2 Objetivos específicos</b>	<b>17</b>
<b>2 METODOLOGIA</b>	<b>17</b>
2.1 DELINEAMENTO	17
2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	17
2.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	18
2.4 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS	18
2.5 CÁLCULO AMOSTRAL	18
2.6 INSTRUMENTOS E COLETA DE DADOS	19
2.7 VARIÁVEIS DE ESTUDO	20
2.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA	20
2.9 ASPECTOS ÉTICOS	21
<b>3 RESULTADOS</b>	<b>21</b>
<b>4 DISCUSSÃO</b>	<b>25</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>29</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>32</b>
Carta de aprovação do Comitê de Ética	32



# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 REFERENCIAL TEÓRICO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. Sua transmissão ocorre pela inalação de gotículas contendo bacilos exalados por indivíduos com doença ativa de vias respiratórias. A TB é um problema de saúde pública, sendo causa líder de morte por um único agente infeccioso no mundo. Estima-se que um quarto da população mundial esteja infectado por esse bacilo, com risco de desenvolver a doença.(1) A TB é considerada uma epidemia em diversos países, principalmente naqueles em desenvolvimento.

Apesar da progressiva diminuição da incidência de TB no país pela melhoria na detecção e tratamento, o Brasil ainda está entre os 30 países com maior prevalência de TB, priorizados pela OMS para o controle da doença.(1) As capitais brasileiras reúnem grande parte dos casos do país, sendo que Porto Alegre ocupa o quarto lugar entre as capitais, com coeficiente de incidência (CI) de 82/100mil habitantes, estando atrás, respectivamente, de Manaus, Rio de Janeiro e Recife.(2)

A vacina BCG, medida de prevenção amplamente utilizada nas crianças, tem efeito protetor elevado contra as formas graves da doença (tuberculose miliar e meningite tuberculosa), porém a sua efetividade contra as formas pulmonar e extrapulmonar é variável.(3) Em 2018, os casos de TB em crianças corresponderam a 11% de todos os casos no mundo. Ainda assim, há escassez de informação clínica e epidemiológica em pediatria.(1)

Assim como nas demais faixas etárias, é sabido que a forma pulmonar é a mais frequentemente observada na população pediátrica; contudo, as crianças apresentam a forma extrapulmonar em maior proporção em relação aos adultos.(4) TB extrapulmonar ocorre em aproximadamente 20% dos casos de TB nas crianças.(5) A apresentação extrapulmonar mais comum é a TB pleural, sendo mais comum, inclusive, que a adenite tuberculosa em algumas séries.(6,7) A tuberculose pleural (TP) também é a causa mais comum de efusão pleural no mundo.(6)

A frequência de doença pleural entre pacientes com TB varia entre países, de acordo com a prevalência de TB e também com a coinfeção por vírus da imunodeficiência humana (HIV). Observa-se que, nos países em desenvolvimento, a

prevalência de TB pleural é mais alta em relação àqueles desenvolvidos. Há estudos mostrando que, em alguns países africanos, onde há maior prevalência de HIV, a TP corresponde a mais de 20% dos casos de TB. Já nos EUA, são apenas 5% dos casos.(8) A tabela 1 mostra a prevalência de TP nos diferentes países dos estudos encontrados. Além disso, nos países com alta prevalência de TB, o acometimento pleural ocorre mais em jovens como manifestação da TB primária, enquanto que, nos países com baixa prevalência, ele atinge mais a população idosa como reativação de um foco latente.(9) Dos casos de TB no Brasil em 2018, em 8,7% deles havia coinfeção por HIV. O Rio Grande do Sul, no mesmo ano, foi o Estado com maior percentual de coinfeção TB/HIV, compreendendo 15,3% dos casos. (10)

Assim, a TP é vista mais comumente na Pediatria e, muitas vezes, há um atraso no seu diagnóstico pela dificuldade de isolar o agente infeccioso.(8) O padrão ouro para diagnóstico é o exame histopatológico do material da biópsia de pleura. Também confirmam o diagnóstico isolamento do bacilo, pesquisa de DNA ou cultura positiva para micobactéria (no esfregaço, líquido pleural ou no tecido da biópsia). Contudo, a sensibilidade desses métodos não é tão alta, sendo no máximo de 80%.(8) Dessa forma, biomarcadores como a adenosina deaminase (ADA), que é elevada no líquido pleural tuberculoso, têm papel significativo no auxílio diagnóstico.(8)

A TB pleural pode ser primária, mais comum em adolescentes e adultos jovens, ou secundária, quando há reativação de TB, geralmente em indivíduos mais velhos.(11) Na primeira situação, a patogênese envolve a ruptura de um pequeno foco tuberculoso subpleural que libera seu conteúdo no espaço pleural, resultando em inflamação por micobactérias e células T, havendo exsudação de fluido por reação de hipersensibilidade retardada ao *M. tuberculosis*, com predomínio de linfócitos, e a formação de granuloma.(12) A segunda situação se dá pela reativação de TB pulmonar ou miliar. A prova tuberculínica cutânea (PPD; Mantoux) é positiva em mais de 80% dos casos na infecção primária e em 61% na reativação.(11)

Na maioria das vezes, a doença pleural tuberculosa se manifesta de forma aguda ou subaguda. Os principais sintomas, levando em conta todas as faixas etárias, são febre, tosse e dor pleurítica (>70% dos pacientes). Também são frequentes perda de peso, anorexia e dispneia.(11,12) Na radiografia (RX) de tórax, geralmente é observado derrame pleural (DP) pequeno a moderado e, na maior

parte das vezes, unilateral (>95% dos casos).(11,12) Contato com um familiar com TB reforça a suspeita diagnóstica.(13) O tratamento precoce da TB pleural alivia sintomas e previne a formação de fibrotórax e reativação futura da doença.(11)

**Tabela 1** - Envolvimento pleural na epidemiologia da tuberculose.

Estudo	Área geográfica	Status de desenvolvimento do país	Nº total de casos de TB	Nº de casos com DP	% de casos com DP
<b>Mehta JB et al, 1991</b> (14)	Tennessee, EUA (América do Norte)	Desenvolvido	597	20	3,4%
<b>Seibert AF et al, 1991</b> (15)	Alabama, EUA (América do Norte)	Desenvolvido	1 738	70	4,1%
<b>Pineda PR, 1993*</b> (16)	Vancouver, Canadá (América do Norte)	Desenvolvido	202	7	4%
<b>Moudgil H et al, 1994</b> (17)	Edinburgo, Escócia (Europa)	Desenvolvido	1 134	82	7,2%
<b>Merino JM et al, 1999*</b> (18)	Burgos, Espanha (Europa)	Desenvolvido	175	39	22%
<b>Chakrabarti B, Davies P, 2006</b> (19)	Inglaterra e País de Gales, Reino Unido (Europa)	Desenvolvido	1 699	153	9%
<b>Baumann MH et al, 2007</b> (20)	Mississippi, EUA (América do Norte)	Desenvolvido	14 874	559	3,8%
<b>Cruz AT et al, 2009*</b> (13)	Texas, EUA (América do Norte)	Desenvolvido	860	45	5,2%
<b>Ferreiro L et al, 2014</b> (21)	Galícia, Espanha (Europa)	Desenvolvido	690	109	15,8%
<b>Batungwanayo J et al, 1993</b> (22)	Kigali, Rwanda (África)	Em desenvolvimento	492	110	22%
<b>Mlika-Cabanne N et al, 1995</b> (23)	Bujumbura, Burundi (África)	Em desenvolvimento	158	62	39%
<b>Aktogu S et al, 1996</b> (24)	Izmir, Turquia (Ásia)	Em desenvolvimento	5 480	340	6,2%
<b>CHIU C-Y et al, 2007*</b> (25)	Taoyuan, Taiwan (Ásia)	Em desenvolvimento	112	13	12%

<b>Zombini EV et al, 2013*</b> (4)	São Paulo, Brasil (América do Sul)	Em desenvolvimento	45	5	11,1%
<b>Reto Valiente L et al, 2013*</b> (26)	Lima, Peru (América do Sul)	Em desenvolvimento	561	96	17,11%
<b>Bisero E et al, 2013*</b> (27)	Buenos Aires, Argentina (América do Sul)	Em desenvolvimento	30	5	16,7%
<b>Sant'Anna C et al, 2014*</b> (7)	Rio de Janeiro, Brasil (América do Sul)	Em desenvolvimento	1 781	179	10,3%
<b>Bayhan GI et al, 2018*</b> (28)	Van, Turquia (Asia)	Em desenvolvimento	65	7	10,7%
					<b>Média % de casos com DP</b>
<b>Países desenvolvidos</b>	-	-	21 969	1 084	8,28%
<b>Países em desenvolvimento</b>	-	-	8 724	817	16,12%

**TB:** tuberculose; **DP:** derrame pleural; \*Estudos com população pediátrica (os demais estudos se referem à população em geral).

## 1.2 JUSTIFICATIVA

A tuberculose é um problema mundial de saúde pública e, embora seu diagnóstico e tratamento sejam realizados gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), ainda enfrentamos desafios no controle da doença. O Brasil está entre os países com maior prevalência de TB, sendo Porto Alegre a quarta capital brasileira com maior número de casos.

O comprometimento pleural representa a forma mais comum da TB extrapulmonar. As crianças, por sua vez, apresentam a forma extrapulmonar em maior frequência em relação aos adultos. Além disso, é sabido que nos países com alta prevalência de TB, o acometimento pleural ocorre mais em jovens como manifestação da TB primária.

Contudo, muitas vezes, há um atraso no seu diagnóstico pela dificuldade em isolar o agente infeccioso e pela escassez na literatura de estudos sobre informações clínicas e epidemiológicas exclusivas da faixa etária pediátrica, o que comumente leva a intervenções terapêuticas desnecessárias.

O presente estudo traz nossa experiência no atendimento de crianças e adolescentes diagnosticados com TB pleural, apontando manifestações clínicas, laboratoriais e radiológicas, e trazendo características epidemiológicas da doença no nosso meio, tendo sua importância em contribuir para a construção do panorama da pleurite tuberculosa na população pediátrica para melhorias no seu diagnóstico e, conseqüentemente, na instituição precoce do tratamento adequado.

### 1.3 OBJETIVOS

#### 1.3.1 Objetivo geral

Descrever os achados clínicos, radiológicos e laboratoriais de pacientes pediátricos diagnosticados com tuberculose pleural (TP) em um hospital universitário terciário no período de janeiro de 2001 e junho de 2018.

#### 1.3.2 Objetivos específicos

Analisar os sinais e sintomas apresentados, os achados de imagem (radiografia, ecografia e tomografia) e laboratoriais dos pacientes com diagnóstico de TP. Ainda, descrever e analisar os critérios utilizados para o diagnóstico confirmatório de TP. E, por último, avaliar a utilidade clínica e significância dos níveis de ADA e da razão LDH/ADA no líquido pleural do derrame pleural tuberculoso.

## 2 METODOLOGIA

### 2.1 DELINEAMENTO

Os casos de tuberculose pleural (TP) na população pediátrica foram retrospectivamente avaliados em um hospital universitário terciário do sul do Brasil, o Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Portanto, trata-se de um estudo observacional, descritivo, retrospectivo (série de casos).

### 2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo os pacientes abaixo de 18 anos de idade admitidos no HCPA de janeiro de 2001 a junho de 2018 e que tiveram como diagnóstico final a TP. Os pacientes selecionados para esta série de casos foram derivados de um estudo prévio sobre a acurácia diagnóstica da ADA (adenosina deaminase).

### 2.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Nenhum critério de exclusão foi determinado.

### 2.4 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico de TP foi dividido em duas categorias: tuberculose pleural provável (p-TP) e confirmada (c-TP). Os critérios usados para diagnóstico de p-TP foram: a) presença de quadro clínico sugestivo (febre, tosse, dispnéia) associado à presença de derrame pleural e prova tuberculínica cutânea (PPD)  $\geq 10$  mm em pacientes com pelo menos um dos seguintes: história de contato com um adulto com TB, predomínio (>50%) de linfócitos no LP, ou quantificação de ADA no líquido pleural  $\geq 40$  U/L; b) presença de quadro clínico sugestivo associado à presença de derrame pleural e melhora do quadro clínico e radiológico após o tratamento com drogas tuberculostáticas. c-TP foi definida como: a) presença de derrame pleural e identificação de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) ou de *M. tuberculosis* em cultura de LP, escarro, biópsia pleural, aspirado gástrico ou lavado broncoalveolar, ou reação em cadeia de polimerase (PCR) positiva para *M. tuberculosis*; b) presença de derrame pleural e análise anatomopatológica de biópsia pleural com presença de granuloma com ou sem necrose caseosa.

### 2.5 CÁLCULO AMOSTRAL

O estudo não apresenta cálculo amostral, pois se baseia em uma amostra de conveniência. Foram incluídos todos os indivíduos com o diagnóstico desejado, identificados por meio de realização de *query* no sistema de prontuário eletrônico do HCPA, com os critérios de inclusão determinados.

É possível realizar um exercício para estimar o número de pacientes esperado para o período estudado. Porém, o resultado alcançado se baseia em aproximações, não fornecendo um valor exato.

Tendo em vista que a incidência de TB em Porto Alegre (POA) é de 90 novos casos ao ano para cada 100mil habitantes (10), e considerando uma população de 1 milhão e 400mil habitantes, seriam 1260 novos casos de TB ao ano em POA. Levando em conta que a TB em crianças, de maneira geral, representa 11% de todos os casos de TB (1), teríamos 138 novos casos de TB ao ano na população pediátrica de POA.

Estudos brasileiros apontam que a TB pleural compreende de 10,3 a 11,1% (média 10,7%) do total de casos de TB em crianças em capitais brasileiras.(4,7) Sendo assim, se considerarmos que 10,7% dos 126 novos casos anuais de TB infantil apresentam envolvimento pleural, teremos 14,8 novos casos de TB pleural ao ano na cidade. Logo, no período estudado (janeiro de 2001 a junho de 2018 - 16,5 anos), seria possível estimar 244 novos casos de TB pleural.

POA tem 5 grandes hospitais que atendem a população pediátrica (HCPA, Santa Casa de Misericórdia, Hospital São Lucas da PUC, Hospital Nossa Senhora da Conceição e Hospital Presidente Vargas). Sendo assim, de maneira grosseira, se dividíssemos igualmente esses 244 casos entre os 5 hospitais, estimaríamos encontrar 48 pacientes pediátricos com o diagnóstico de TB pleural no HCPA no período estudado.

## 2.6 INSTRUMENTOS E COLETA DE DADOS

Para a seleção dos pacientes, foi realizada busca em base de dados eletrônica do HCPA a partir de *query* solicitada à Coordenadoria de Gestão da Tecnologia da Informação e Comunicação do HCPA. As informações recuperadas na *query* pelo sistema foram: data de nascimento; data da coleta dos exames; sexo; pesquisa de micobactérias por BAAR em escarro, lavado gástrico, LP, biópsia de pleura e lavado broncoalveolar (LBA); PCR para micobactérias em escarro, lavado gástrico, LP, biópsia de pleura e LBA; cultura para micobactérias em escarro, lavado gástrico, LP, biópsia de pleura e LBA; pesquisa de ADA em líquido pleural; prontuário do paciente. Os demais dados dos pacientes foram extraídos por meio de revisão de prontuário eletrônico.

## 2.7 VARIÁVEIS DE ESTUDO

Foram coletados os seguintes dados: data de nascimento, sexo, data da internação hospitalar, data do início dos sintomas, data do diagnóstico de TB pleural, data da alta hospitalar. Além disso, foram coletadas informações quanto ao quadro clínico (sinais e sintomas), resultado do PPD e dos testes bacteriológicos, pesquisa de BAAR, PCR para micobactérias, e do anatomopatológico (AP), presença de tuberculose em outros órgãos, presença de comorbidades, história de contato com TB, tratamento realizado e seguimento ambulatorial. Foram também avaliados os exames de imagem (RX, ecografia e tomografia de tórax) quanto à presença de DP uni ou bilateral e acometimento parenquimatoso associado.

As características avaliadas no líquido pleural foram: pH, proteínas, glicose, lactato desidrogenase (LDH), citologia diferencial, aspecto do líquido à toracocentese, pesquisa de células malignas, ADA, PCR, pesquisa de BAAR, bacterioscópico e cultura. As aferições da ADA e do LDH foram realizadas pelos métodos de Giusti & Galanti e fotometria, respectivamente. A contagem de células (total e diferencial) no LP foi feita pelo método de May-Grunwald-Giemsa. Nos casos em que foi realizada biópsia pleural, as características avaliadas foram: exame anatomopatológico, PCR, pesquisa de BAAR e cultura.

## 2.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise estatística, os dados foram incluídos em banco de dados no programa Excel® e, posteriormente, exportados para o programa SPSS v. 20.0. As variáveis categóricas foram descritas como freqüências e percentuais. O teste de *qui-quadrado* foi usado para determinar diferenças nas proporções entre grupos. As variáveis quantitativas com distribuição simétrica foram descritas como média e desvio padrão, e as com distribuição assimétrica, como mediana e intervalo interquartil. As variáveis quantitativas com distribuição simétrica foram comparadas pelo teste *t de Student*. As variáveis com distribuição assimétrica foram comparadas pelo teste de *Mann-Whitney*. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado como estatisticamente significativo.

## 2.9 ASPECTOS ÉTICOS

A aprovação ética para o presente estudo foi obtida pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA (nº do certificado de apresentação de apreciação ética - CAAE: 19927519600005327). Os pesquisadores se comprometeram, por meio da assinatura de Termo de Compromisso, a utilizar os dados acessados apenas para os objetivos do presente estudo, não os utilizando para nenhum outro fim, conforme a Política de Segurança da Informação e Comunicações do HCPA (POSIC).

## 3 RESULTADOS

Foram identificados 33 pacientes com TP no período estudado. A maioria era do sexo feminino (57,6%). A média de idade foi de 11,03 anos ( $11,03 \pm 5,1$ ). Cerca de um quarto dos pacientes (24,2%) tinham 6 anos de idade ou menos. Os sintomas mais comumente referidos foram febre (87,9%), tosse (66,7%), dispneia (48,5%) e dor torácica (45,5%). Perda de peso foi referida por 36,4% dos pacientes. Três pacientes eram HIV-positivos e 6 apresentavam outras comorbidades (entre elas asma, epilepsia, lúpus e síndrome de Down). Uma paciente era gestante. Quinze pacientes (45,5%) apresentavam história de contato prévio com pessoa próxima com TB. O tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de TP foi bastante variável, entre 4 e 300 dias, com uma mediana de 21 dias.

Vinte e quatro (72,7%) pacientes foram classificados com tuberculose pleural confirmada (c-TP). O exame laboratorial que confirmou o diagnóstico com mais frequência nos casos de c-TP foi a cultura do líquido pleural (10 pacientes), seguido do achado de granuloma na avaliação anatomopatológica da biópsia de pleura (8 pacientes), conforme demonstrado na tabela 2. A idade média do grupo com c-TP foi de 10,8 anos, e a do grupo com p-TP foi de 11,7 anos.

**Tabela 2** - Métodos laboratoriais usados para confirmar o diagnóstico de TP.

Método	N*	%
Pesquisa BAAR (LG)	3	12.5
Pesquisa BAAR (LP)	1	4.2

<b>Pesquisa BAAR (BP)</b>	4	16.7
<b>Pesquisa BAAR (escarro)</b>	2	8.3
<b>Cultura (LP)</b>	10	41.7
<b>Cultura (LBA)</b>	1	4.2
<b>Cultura (BP)</b>	6	25
<b>PCR (LP)</b>	2	8.3
<b>Granuloma (BP)</b>	8	33.3

**N:** tamanho da amostra; **BAAR:** bacilo álcool-ácido resistente; **BP:** biópsia pleural; **LBA:** lavado broncoalveolar; **LG:** lavado gástrico; **LP:** líquido pleural; **PCR:** reação em cadeia de polimerase  
 \*6 pacientes tiveram 2 testes positivos, 2 pacientes tiveram 3 testes positivos e 1 paciente teve 4 testes positivos .

Dos 33 pacientes com TP, dezessete (51,5%) apresentavam TB em pelo menos mais um sítio. O órgão mais comumente acometido foi o pulmão (45,5%).

Todos os pacientes foram submetidos a RX de tórax. Derrame pleural unilateral à esquerda foi descrito em 16 pacientes (48,5%), e unilateral à direita, em 13 pacientes (39,4%). Quatro pacientes (12,1%) apresentavam derrame pleural bilateral. Um terço dos pacientes necessitou de dreno de tórax. Nos pacientes com acometimento pulmonar associado, a alteração mais frequentemente encontrada foi consolidação, presente em todos os 15 pacientes com TB pulmonar. Desses pacientes, 7 apresentavam também atelectasia e 3 apresentavam infiltração pulmonar. De todos os pacientes estudados, 12 foram submetidos à tomografia de tórax (TC), sendo que em três casos a TC de tórax evidenciou lesões que não haviam sido descritas no RX (2 pacientes apresentavam pneumatoceles e 1 deles apresentava micronódulos compatíveis com granulomas). Achados clínicos e radiológicos são descritos na tabela 3.

Diagnóstico prévio de pneumonia e uso de antibiótico foram observados em 63,6% dos pacientes, sendo que em 52% destes houve uso de dois ou mais antibióticos. Análise do escarro foi realizada em 9 pacientes (27%), sendo que um único caso foi positivo para pesquisa de BAAR, e o mesmo apresentava doença pulmonar parenquimatosa associada. Foi realizada prova tuberculínica cutânea (PPD) em 20 pacientes (60,6%), sendo que 10 (50%) deles tiveram resultado  $\geq$  10mm.

**Tabela 3** - Achados clínicos e radiológicos dos pacientes com tuberculose pleural.

<b>Dados</b>	<b>N (%) ou Média ± DP ou Mediana (IIQ)</b>
<b>IDADE</b>	11.0 ± 5.1
0 – 6 anos	8 (24.2)
7 – 14 anos	16 (48.5)
15 - 18 anos	9 (27.3)
<b>SEXO</b>	
Masculino	14 (42.4)
<b>SINTOMAS</b>	
Febre	29 (87.9)
Tosse	22 (66.7)
Dispneia	16 (48.5)
Dor torácica	15 (45.5)
Sudorese noturna	3 (9.1)
Perda de peso	12 (36.4)
<b>TEMPO ENTRE INÍCIO DE SINTOMAS E DIAGNÓSTICO (dias)</b>	21 (16-39)
<b>HISTÓRIA DE CONTATO COM TUBERCULOSE</b>	
Sim	15 (45.5)
<b>PROVA TUBERCULÍNICA CUTÂNEA</b>	
≥ 10 mm	10 (50.0)
1-9 mm	2 (10.0)
Zero	8 (40.0)
<b>RX DE TÓRAX</b>	
Efusão pleural unilateral	29 (87.9)
Efusão pleural direita	13 (39.4)
Efusão pleural esquerda	16 (48.5)
Efusão pleural bilateral	4 (12.1)
Doença do parênquima pulmonar concomitante	15 (45.5)
<b>ECOGRAFIA PULMONAR</b>	
Sim	26 (78.8)
<b>TOMOGRAFIA DE TÓRAX</b>	
Sim	12 (36.4)

**N:** tamanho da amostra; **DP:** desvio padrão; **IIQ:** interval interquartil.

O LP apresentava, em média, proteína de 5,3 e pH de 7,28. Já os valores de LDH e de glicose tiveram grande variação, sendo suas medianas respectivamente de 677 e 75. Em 78% do LPs houve predomínio de linfócitos. A relação linfócitos/neutrófilos do líquido pleural foi superior a 0,75 em 78% dos casos. A dosagem de ADA do líquido pleural foi maior que 40 em 87% dos pacientes. A razão LDH/ADA foi inferior a 16 em 87% dos pacientes. Os resultados do líquido pleural são resumidos na Tabela 4.

**Tabela 4** - Análise do líquido pleural dos pacientes com tuberculose pleural.

Análise	N	% ou Média $\pm$ DP ou Mediana (IIQ)
<b>Citológico total (cel/mm<sup>3</sup>)</b>	14	2050 (931-4000)
Porcentagem de linfócitos	19	63.7 $\pm$ 25.3
Porcentagem de neutrófilos	19	8 (3-33)
<b>pH</b>	16	7.28 $\pm$ 0.17
<b>LDH (U/L)</b>	31	663 (466-1116)
<b>Glicose (mg/dL)</b>	29	66.4 $\pm$ 27.3
<b>Proteína (g/dL)</b>	29	5.5 (2.0-6.0)
<b>ADA (U/L)</b>	31	160 (94-220)
<b>LDH/ADA</b>	31	4.1 (2.7-7.7)

**N:** tamanho da amostra; **DP:** desvio padrão; **IIQ:** interval interquartil.

Quando comparamos as características dos grupos entre os extremos de idade (grupo de <7 anos vs. grupo de >14 anos), vemos que a necessidade de dreno de tórax foi mais frequente nos mais jovens (37,5% vs. 11,1%,  $p=0,2$ ); contudo, o grupo que mais necessitou de dreno de tórax foi o intermediário (de 7 a 14 anos), com 43,75% tendo colocado dreno ( $p=0,09$  quando comparado ao grupo mais velho). A mediana do tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 32 dias no grupo de <7 anos, e de 24,5 dias no grupo de >14 anos, não havendo diferença estatisticamente significativa ( $p>0,05$ ). O tempo de internação também não diferiu de forma significativa entre os extremos de idade (média 14,4 vs. 9,4,  $p=1,44$ ).

## 4 DISCUSSÃO

A apresentação clínica e radiológica da tuberculose pleural (TP) tem muitas similaridades entre crianças e adultos. As características do LP também são comparáveis entre esses dois grupos de idade. Entretanto, o diagnóstico definitivo de TP é mais desafiador em pediatria, visto que a confirmação bacteriológica ou a detecção de granuloma nas amostras pleurais ocorrem com menor frequência.(8) Portanto, marcadores bioquímicos do fluido pleural devem ser considerados como testes úteis no diagnóstico de TP. Além disso, o diagnóstico diferencial de derrame pleural em crianças envolve um desafio adicional em função da apresentação clínica similar entre duas etiologias importantes: tuberculose e pneumonia adquirida na comunidade.(6)

Em nossa amostra, a prevalência em meninas foi um pouco maior do que em meninos, a idade média foi de 11,03 anos – dados que se assemelham aos encontrados em estudos prévios.(13,26)

Crianças de 6 anos ou menos corresponderam a 24,2% da população estudada, pelo menos duas vezes mais do que o descrito previamente.(26,29) Isso poderia ser explicado por uma tendência a uma investigação diagnóstica mais agressiva em crianças mais jovens no centro estudado, que é local de referência para atendimento de casos mais complexos. Essa hipótese é suportada pelo fato de que no grupo de <7 anos 62,5% dos pacientes realizaram biópsia de pleura, enquanto, no grupo de >14 anos, apenas 44,4% tiveram a biópsia realizada. O tempo de diagnóstico para o grupo mais jovem (32 dias) foi um pouco maior em relação aos mais velhos (24,5 dias). Ainda, as crianças menores de 15 anos tiveram mais necessidade de dreno de tórax, sugerindo que a doença teve uma apresentação clínica mais severa ou então que a instituição de tratamento foi mais tardia nesse grupo.

A apresentação clínica mais frequente foi com sintomas de febre, tosse, dispnéia e dor torácica, conforme relatado em estudos prévios.(13,18,26,28,29,30) História de contato com adultos com TB foi identificada em quase metade dos casos. Uma porcentagem similar foi encontrada em alguns estudos prévios.(25,30) Contudo, proporções muito menores foram observadas em outros estudos com crianças.(13,18,29) Essa variabilidade pode refletir dificuldades ou diferenças nas estratégias de busca ativa de casos em alguns cenários.

O tempo entre o início dos sintomas e a confirmação diagnóstica exibiu grande variação. É possível que os pacientes que tiveram sua avaliação médica inicial no hospital terciário tenham tido seus diagnósticos mais precocemente em função da maior experiência com casos de TB em centros como esse.

A suspeita de TP também é baseada na pouca resposta aos tratamentos com antibióticos convencionais em uma criança com doença pulmonar ou pleural.(5) Nos indivíduos estudados, foi observado que mais da metade dos pacientes (63%) recebeu tratamento antibiótico antes do diagnóstico de TP. E, em 52% dos pacientes, foram usados dois ou mais antibióticos. Esse achado indica que há uma baixa suspeição de TP nessa população, mesmo após a falha do primeiro esquema antibiótico. Boloursaz et al evidenciou que 78% dos pacientes do estudo haviam recebido tratamento antibiótico antes do diagnóstico final, o que mostra concordância com nossos resultados.(30)

Na nossa série de casos, o envolvimento do parênquima pulmonar associado ao derrame pleural foi observado em quase metade dos pacientes (45,5%). A maioria dos estudos prévios encontrados verificou uma porcentagem similar e até maior de doença pulmonar associada. Merino JM, Reto Valiente L, Chiu CY e Cruz AT descreveram envolvimento do parênquima pulmonar em 59%, 64%, 69% e 71% dos casos, respectivamente.(18,26,25,13) Efusão pleural unilateral foi predominante, assim como em outros estudos.(13,18,25)

Dos pacientes que realizaram PPD, 50% tiveram um resultado  $\geq 10$  mm (reator forte). Já 40% deles não desenvolveram induração após o teste. Dados descritos por outros autores apontam, de maneira geral, porcentagens maiores de reatores fortes.(13,25,30) Essa diferença de resultados pode se dever ao fato de 30% dos nossos pacientes não terem realizado o teste de *Mantoux*, o que pode ter ocorrido pelo fato de haver períodos de falta desse teste em nossa instituição. A negatividade do PPD em imunocompetentes no nosso estudo foi de 47%. A negatividade do PPD pode ser atribuída à compartimentalização de linfócitos T CD4+ no espaço pleural.(31) Ainda, reações falso-negativas podem ocorrer com mais frequência em crianças, infecção recente (<6-8 semanas), pessoas que receberam vacinação viral recente e após infecções virais e bacterianas recentes.(32)

Como o diagnóstico de TP (com confirmação microbiológica) é difícil de alcançar, a análise citológica e bioquímica do fluido pleural é essencial. A análise da

celularidade do líquido pleural tuberculoso mostra um predomínio de linfócitos em 60 a 90% dos casos nos estágios subagudo e crônico da inflamação.(9,11,29) Em nosso estudo, houve predomínio de linfócitos em 78% dos fluidos pleurais analisados. A maioria dos estudos pediátricos prévios descreve dados similares, como os publicados por Merino JM, Chiu CY e Wang JL, que encontraram fluido linfocítico em 71%, 83% e 82% respectivamente.(18,25,29) A dosagem de ADA no líquido pleural tem sido bastante estudada em adultos. Valores de ADA maiores que 40U/L são considerados de alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de TP.(8,11) Em nossa população, foi observada uma positividade do ADA na grande maioria dos casos (87%).

A descrição da razão LDH/ADA representa um aspecto original da nossa série de casos. Alguns estudos sugeriram que o LDH pleural é geralmente mais baixo na TP que em outros derrames pleurais inflamatórios (que têm ADA elevada, como o derrame pleural parapneumônico) e que a avaliação dessa relação pode ter utilidade diagnóstica.(33) De fato, Wang et al demonstraram que LDH/ADA é altamente preditivo de TP em adultos, com um ponto de corte sugerido de  $\leq 16,2$ .(34) Quando levado em consideração, nosso resultado (razão LDH/ADA inferior a 16 em 87% dos casos) também indica que essa razão merece mais estudos para validação do método na população pediátrica.

Nosso estudo tem algumas limitações: o tamanho da amostra, a característica da coleta de dados de forma retrospectiva, e o cenário do estudo ser um hospital terciário, o que pode não representar de forma acurada a população do nível de cuidado primário. Por outro lado, se sabe que crianças e adolescentes com derrame pleural volumoso em nosso país são referenciadas para centros de cuidado terciário. Finalmente, muitos pacientes não foram submetidos ao PPD em função de problemas de distribuição do teste tuberculínico durante alguns períodos do intervalo do estudo.

Melhorar o conhecimento sobre a epidemiologia e as manifestações clínicas e laboratoriais da TP em crianças é importante para possibilitar um diagnóstico precoce da doença, facilitando um início mais oportuno de tratamento e assim reduzindo as intervenções terapêuticas desnecessárias, como hospitalização e uso de antibióticos. Além do mais, há benefício dos pacientes e da comunidade com minimização de morbidade e da transmissão de TB pulmonar, contribuindo para

o controle da TB e a redução dos custos gerados pelo subdiagnóstico e atraso do tratamento.

É importante que os profissionais atuantes no nível primário do cuidado com as crianças, geralmente pediatras e médicos de família, considerem o diagnóstico de TP em crianças com derrame pleural isolado e em bom estado geral, especialmente em áreas onde a incidência de tuberculose é alta. A análise do líquido pleural contribui para reforçar o diagnóstico quando factível. A razão LDH/ADA pode ser uma ferramenta promissora para diferenciar derrame pleural tuberculoso de parapneumônico.

Com base em nossos resultados, sugerimos que o diagnóstico de TP deve ser considerado em crianças e adolescentes com as seguintes características: sintomas de febre, tosse, dispnéia e dor torácica; história de contato com TB; PPD  $\geq$  10 mm; derrame pleural unilateral; predomínio de linfócitos na amostra de líquido pleural; ADA maior que 40U/L no líquido pleural; LDH/ADA  $<16$  e pouca resposta aos antibióticos prescritos para pneumonia adquirida na comunidade.

## REFERÊNCIAS

1. Global Tuberculosis Report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019.
2. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública [Internet]. Ministério da Saúde. Brasília; 2019. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/brasil\\_livre\\_tuberculose\\_plano\\_nacional.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/brasil_livre_tuberculose_plano_nacional.pdf)
3. Pereira SM, Dantas OM, Ximenes R, Barreto ML. Vacina BCG contra tuberculose: efeito protetor e políticas de vacinação. *Rev Saúde Pública*. 2007;41(1):59–66.
4. Zombini E et al. Perfil clínico-epidemiológico da tuberculose na infância e adolescência. *Rev bras crescimento desenvolv hum*. 2013;23(1):52–7.
5. Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual para o Controle da Tuberculose [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. Available from: [https://www.telelab.aids.gov.br/index.php/biblioteca-telelab/item/download/172\\_d411f15deeb01f23d9a556619ae965c9](https://www.telelab.aids.gov.br/index.php/biblioteca-telelab/item/download/172_d411f15deeb01f23d9a556619ae965c9)
6. Fischer GB, Andrade CF, Lima JB. Pleural Tuberculosis in Children. *Paediatr Respir Rev*. 2011;12(1):27–30.
7. Sant’Anna CC, Schmidt CM, March M de FBP, Pereira SM, Barreto ML. Tuberculose em adolescentes em duas capitais brasileiras. *Cad Saude Publica*. 2013;29(1):111–6.
8. Wong PC. Management of tuberculous pleuritis: Can we do better? *Respirology*. 2005;10(2):144–8.
9. Seiscento M, Conde MB, Dalcolmo MMP. Tuberculous pleural effusions. *J Bras Pneumol*. 2006;32(SUPPL. 4):174–81.
10. Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul. Programa Estadual de Controle da Tuberculose-PECT/RS. Centro Estadual de Vigilância em Saúde. Hospital Sanatório Partenon. Informe Epidemiológico : Tuberculose 2019 [Internet]. Vol. 12. Porto Alegre; 2019. Available from: <https://www.cevs.rs.gov.br/upload/arquivos/201905/28115905-informetb2019.pdf>
11. Lazarus AA, McKay S, Gilbert R. Pleural Tuberculosis. *Disease-a-Month*. 2007;53(1):16–21.
12. Porcel JM. Tuberculous pleural effusion. *Lung*. 2009;187(5):263–70.
13. Cruz AT, Ong LT, Starke JR. Childhood pleural tuberculosis: A review of 45 cases. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(11):981–4.

14. Mehta JB, Dutt A, Harvill L, Mathews KM. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis: A comparative analysis with pre-AIDS era. *Chest* [Internet]. 1991;99(5):1134–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.99.5.1134>
15. Seibert AF, Haynes J, Middleton R, Bass JB. Tuberculous pleural effusion; Twenty-year experience. *Chest* [Internet]. 1991;99(4):883–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.99.4.883>
16. Pineda PR. Tubercle and Lung Disease Intrathoracic paediatric tuberculosis : a report of 202 cases. 1993;261–6.
17. Moudgil H, Sridhar G, Leitch AG. Reactivation disease: the commonest form of tuberculous pleural effusion in Edinburgh, 1980-1991. *Respir Med*. 1994;88(4):301–4.
18. Merino JM, Carfjintero I, Alvarez T, Rodrigo J, Sanchez J, Coclo JM. Tuberculous pleural effusion in children. *Chest*. 1999;115(1):26–30.
19. Chakrabarti B, Davies P. Pleural tuberculosis. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2006;65(1):26–33.
20. Baumann MH, Nolan R, Petrini M, Lee YCG, Light RW, Schneider E. Pleural tuberculosis in the United States: Incidence and drug resistance. *Chest* [Internet]. 2007;131(4):1125–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.06-2352>
21. Ferreira L, San José E, Valdés L. Derrame pleural tuberculoso. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2014;50(10):435–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2013.07.006>
22. Batungwanayo J, Taelman H, Allen S, Bogaerts J, Kagame A, de Perre P. Pleural effusion, tuberculosis and HIV-1 infection in Kigali, Rwanda. *AIDS*. 1993;7(1):73–9.
23. Mlika-Cabanne N, Brauner M, Kamanfu C, Grenier P, Nikoyacize E, Aubry P, et al. Radiographic abnormalities in tuberculosis and risk of coexisting human immunodeficiency virus infection: Methods and preliminary results from Bujumbura, Burundi. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(2):794–9.
24. Aktoğu S, Yorgancioglu A, Ćirak K, Köse T, Dereli ŞM. Clinical spectrum of pulmonary and pleural tuberculosis: A report of 5,480 cases. *Eur Respir J*. 1996;9(10):2031–5.
25. Chiu CY, Wu JH, Wong KS. Clinical spectrum of tuberculous pleural effusion in children. *Pediatr Int*. 2007;49(3):359–62.
26. Reto Valiente L, Hironaka Ichianagui C, Pichilingue Reto C, Alcántara Castro C, Takami Angeles F, Mendoza Fox C, et al. Tuberculosis pleural en niños en una zona altamente endémica: Revisión de 96 casos. *Acta Médica Peru*. 2013;30(4):127–31.
27. Bisero E, Luque G, Borda ME, Melillo K, Zapata A, Varela S. Tuberculosis en una población pediátrica atendida en un hospital público. Adherencia al tratamiento: Estudio descriptivo. *Rev Am Med Respir*. 2013;13(4):184–9.

28. Bayhan G, Sayir F, Tanir G, Tuncer O. Pediatric Pleural Tuberculosis. *Int J Mycobacteriol.* 2018;7:261–4.
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. Boloursaz M, Khalilzadeh S, Abbaszadeh M, Aa V. Tuberculous Pleural Effusion in Children. *Iran J Pediatr Soc.* 2010;2(1):15–9.
31. Ferrer J. Pleural tuberculosis. *Eur Respir J.* 1997;10:942–7.
32. Lewinsohn DM, Leonard MK, Lobue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American thoracic society/Infectious diseases society of America/Centers for disease control and prevention clinical practice guidelines: diagnosis of tuberculosis in adults and children. *Clin Infect Dis.* 2017;64(2):111–5.
33. Blakiston M, Chiu W, Wong C, Morpeth S, Taylor S. Diagnostic performance of pleural fluid adenosine deaminase for tuberculous pleural effusion in a low-incidence setting. *J Clin Microbiol.* 2018;56(8).
34. Wang J, Liu J, Xie X, Shen P, He J, Zeng Y. The pleural fluid lactate dehydrogenase/adenosine deaminase ratio differentiates between tuberculous and parapneumonic pleural effusions. *BMC Pulm Med.* 2017;17(1):4–9.

**ANEXOS**



**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**

**Grupo de Pesquisa e Pós Graduação**

**Carta de Aprovação**

**Projeto**

2019/0561

**Pesquisadores:**

**VALENTINA COUTINHO BALDOTO GAVA CHAKR**

ISABEL CRISTINA SCHUTZ  
FERREIRA

**Número de Participantes: 30**

**Título:** ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA E LABORATORIAL DOS CASOS DE TUBERCULOSE PLEURAL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO TERCIÁRIO DO SUL DO BRASIL

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.

- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG).

16/10/2019

