

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

Centro de Ciências de Saúde

Doutorado em Medicina Tropical

**Fatores preditivos para tuberculose em crianças infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência
Humana**

Joaquim Carlos Vicente Dias Van-Dúnem

Recife

2008

JOAQUIM CARLOS VICENTE DIAS VAN-DÚNEM



UFPE

Fatores preditivos para tuberculose em crianças infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência

Humana

Tese apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco para Obtenção do grau de Doutor em Medicina Tropical.

Área de Concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientadores

Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

Prof. Dr. Luiz Cláudio Arraes de Alencar

Recife

2008

Van-Dúnem, Joaquim Carlos Vicente Dias
Fatores preditivos para tuberculose em crianças infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana / Joaquim Carlos Vicente Dias Van-Dúnem. – Recife : O Autor, 2008.

138 folhas ; il., fig., tab.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Medicina Tropical, 2008.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Tuberculose - Fatores preditivos – Crianças com HIV. I. Título.

616.98:578.828
616.979 2

CDU (2.ed.)
CDD (22.ed.)

UFPE
CCS2009-065



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL – MESTRADO E DOUTORADO

RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA TESE DO DOUTORANDO

JOAQUIM CARLOS VICENTE DIAS VAN-DÚNEM

No dia 18 de fevereiro de 2008, às 08h00, na Sala Prof. Murillo LaGreca no 3º. and do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CCS/UFPE), os Professores: Prof^ª. Dr^ª. Heloísa Ramos Lacerda de Melo (UFPE – Membro Interno), a Prof^ª. Dr^ª. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque (UFPE – Membro Interno), o Prof. Dr. Antonio Roberto Leite Campêlo (UFPE – Membro Externo), a Prof^ª. Dr^ª. Isabella Chagas Samico (UPE – Membro Externo) e a Profa. Dra. Susan Martins Pereira (UFBA - Membro Externo), componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, argüiram o doutorando JOAQUIM CARLOS VICENTE DIAS VAN-DÚNEM sobre a sua Tese intitulada "FATORES PREDITIVOS PARA TUBERCULOSE EM CRIANÇAS INFECTADAS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)". Ao final da arguição de cada membro da Banca Examinadora e resposta do doutorando, as seguintes menções foram publicamente fornecidas.

Prof^ª. Dr^ª. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Aprovado com distinção

Prof^ª. Dr^ª. Ma. de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Aprovado com distinção

Prof. Dr. Antonio Roberto Leite Campêlo

Aprovado com distinção

Prof^ª. Dr^ª. Isabella Chagas Samico

Aprovado com distinção

Prof^ª. Dr^ª. Susan Martins Pereira

Aprovado com distinção

Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Prof^ª. Dr^ª. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Prof^ª. Dr^ª. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Antonio Roberto Leite Campêlo

Prof. Dr. Antonio Roberto Leite Campêlo

Isabella Chagas Samico

Prof^ª. Dr^ª. Isabella Chagas Samico

Susan Martins Pereira

Prof^ª. Dr^ª. Susan Martins Pereira

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Dr. Amaro Henrique Pessoa Lins

VICE-REITOR

Prof. Dr. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DE SAÚDE

Prof. Dr. José Thadeu Pinheiro

DEPARTAMENTO DE MEDICINA TROPICAL

Prof. Dr. Josemir Belo dos Santos

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

DOUTORADO EM MEDICINA TROPICAL

COORDENADORA

Profa. Dra. Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho

VICE-COORDENADORA

Profa. Dra. Heloisa Ramos de Lacerda Melo

JOAQUIM CARLOS VICENTE DIAS VAN- DÚNEM

**Fatores preditivos para tuberculose em crianças infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência
Humana**

Tese apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação
em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Pernambuco para Obtenção do grau de
Doutor em Medicina Tropical.

Área de Concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Eufémia e José (in memoriam), pelo exemplo de integridade, gratidão e vitória.

Aos meus amores incondicionais – Ana Suely e Carlos Fillipe – pelo estímulo incessante e pela curiosidade estimulante. Estar com vocês neste tempo de “estudo enlouquecido” tornou este período melhor, e eu mais feliz.

Aos meus irmãos (Gina da Luz e Ina, vocês estão obviamente incluídas!), por todo o apoio desde a primeira hora, por tudo que já partilhamos sobre como andar na vida, aprendendo com a história e tentando construí-la de maneira diferente.

À Nacha pelo apoio e ajuda sem tibieza durante estes anos....

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Ricardo Ximenes, meu orientador pela ajuda e encorajamento continuados durante todas as fases do trabalho, desde o refinamento do projeto de pesquisa até a redação da última linha deste trabalho. Ficaré para sempre a minha admiração pela sua capacidade de trabalho e clarividência nos momentos críticos.

Ao Prof. Luiz Cláudio Arraes, meu co-orientador, pelo encorajamento (tal qual doce intimação) para iniciar esta jornada. Pela irretocável amizade, pela transmissão de conhecimentos, sólida e desprendida. Pelo amenizar da jornada com o brinde da sua bela prosa, lenitivo eficaz contra o desanimo e a descrença.

Ao Prof. Luís Bernardino, meu professor, sempre. Por ter permitido que eu andasse pelos caminhos que escolhi, possibilitando e estimulando a construção da minha independência teórica e intelectual.

À Prof.^a Vitória Espírito Santo, maternal, amiga, onipresente, mesmo que fisicamente distante.

Ao Nato e ao Lhéllhé: sem vocês esta jornada não teria sido possível.

Ao Zé Octávio, por ter ajudado a afagar o caminho, tornando a jornada menos difícil.

Ao Toninho Van-Dúnem, pelo envolvimento na fase crucial do doutorado, mantendo vivo de forma única o conceito de amizade, solidariedade e proteção, patrimônio deixado pelos nossos pais e que são apanágio da nossa família.

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco pelo apoio recebido durante o desenvolvimento deste trabalho.

À Maria Eugenia Ramos sempre diligente e com uma prestabilidade sem tamanho, na realização dos exames microbiológicos e no esclarecimento das dúvidas sobre o método de análise.

À Maria Vatúsia e à Elisete João pela ajuda durante todo o desenrolar do estudo. Foram muito preciosas as vossas sugestões e questionamentos sobre o desenrolar do estudo.

Ao Prof. Luís Varandas, amigo de corpo inteiro, parceiro valioso nestas lides da academia.

Ao Prof. José Natal Figueiroa, pela irrestrita amizade, e prestimosos conselhos.

Ao Prof. Clemax Sant'Anna pela revisão criteriosa da revisão bibliográfica deste trabalho e pelas provas reiteradas de amizade durante todo o doutorado.

À Elisabete, à Silvia, à Bebiane e ao Fernando Viegas, por tudo que partilhamos nesta estadia em Recife. À Elina e à Fátima Pinheiro, amigas de todas as horas.

À Sra D. Domingas, disponível para além do racional, pelos esclarecimentos valiosos sobre a realização e leitura do teste tuberculínico.

Aos colegas de doutorado, especialmente António Peregrino e Virgínia Amorim, pelo espírito de entre ajuda e o ombro amigo sempre disponível.

Ao Sérgio José da Silva, pela ajuda na localização das crianças e pelos preciosos conselhos na elaboração do banco de dados.

À Emília Ribeiro pela disponibilidade no fornecimento de documentos e pelo encorajamento desinteressado.

À Jupira Pinho e ao Walter Galdino, secretários da Pós-graduação em medicina tropical da UFPE, pelo leque valioso de informações e principalmente pela camaradagem durante todo o período do doutorado.

Ao Bula e à Helena Machado, pelas fotocópias sem fim, pela ajuda na ordenação dos questionários.

A todas as crianças angolanas, sofridas na sua história e no seu viver, que infelizmente fizeram parte deste trabalho. Para elas o meu respeito.

A todos aqueles que estiveram comigo nesta etapa da vida e me ensinaram a não desanimar.

RESUMO

A presente tese teve como objetivo identificar os fatores preditivos associados à tuberculose em crianças infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) em um hospital de nível terciário da África subssariana.

Dela fazem parte quatro artigos:

- 1- Revisão de literatura sobre a problemática da co-infecção *Mycobacterium tuberculosis* / Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), com enfoque nos aspectos da epidemiologia, nos aspectos de diagnóstico da tuberculose, nos fatores preditivos e na discussão do papel da BCG em crianças infectadas pelo HIV.
- 2- Estudo de caso controle com 902 crianças (230 casos / 672 controles), infectadas pelo HIV e atendidas em hospital terciário de Angola. Foram investigados, mediante um modelo hierárquico os fatores preditivos para a tuberculose. Os fatores identificados como associados à tuberculose foram: socioeconômicos (o desemprego, a aglomeração domiciliar, as condições desfavoráveis de moradia), da estrutura familiar (a orfandade e irmão falecido por AIDS), dos cuidados de saúde (distância ao local de atendimento, irregularidade de consultas AIDS e não adesão à medicação anti-retroviral) e da condição clínica (categoria clínica das classes B / C do CDC e imunodeficiência).
- 3- Avaliação do efeito protetor da vacina Bacille Calmette-Guérin (BCG), contra a tuberculose, usando o mesmo universo de crianças e a mesma relação de casos por controle. A BCG não revelou efeito protetor contra tuberculose em crianças HIV positivas.
- 4- Foi estimada a validade da leitura da cicatriz BCG como indicador de vacinação passada em crianças infectadas pelo HIV. Foram usados três padrão ouro: cartão de vacinas, informação do responsável em crianças com cartão de vacinas e informação dos responsáveis

(independentemente do cartão de vacinas). A cicatriz vacinal mostrou ser um bom indicador de vacinação passada.

A identificação dos fatores que aumentam a chance de crianças HIV positivas desenvolverem tuberculose ativa contribui para antecipar intervenções ao nível individual e dos serviços, acrescentando novos fatores, aos fatores clássicos para a tuberculose como são as condições socioeconômicas desfavoráveis. Assim nessas crianças a intervenção em fatores distais tais como a regularidade de consultas e a adesão à medicação anti-retroviral, podem ter um impacto positivo nos fatores mais proximais como a imunodeficiência. A clarificação do papel da vacina BCG em crianças HIV, que vá para além do seu efeito protetor, mas que inclua igualmente a sua segurança a médio e longo prazo deve constituir uma sugestão para a agenda de pesquisa. Da mesma forma faz-se necessário conhecer o desempenho da BCG contra formas graves de tuberculose nestas crianças. A cicatriz vacinal pelo BCG mostrou ser um bom indicador de vacinação passada em crianças infectadas pelo HIV, achado relevante por ser usada frequentemente em estudos observacionais que estimam a efetividade e cobertura vacinal, realizados em contextos onde os registros médicos e cartão de vacinas nem sempre estão disponíveis.

Palavras-chave: 1. Tuberculose, Fatores preditivos, Crianças com HIV.

ABSTRACT

This thesis aimed to identify predictive factors for tuberculosis among children infected with the human immunodeficiency virus (HIV) in a tertiary hospital in sub-Saharan Africa

It is composed of four papers:

- 5- A literature review on the co-infection *Mycobacterium tuberculosis* / human immunodeficiency virus (HIV), focusing on some aspects of the epidemiology, diagnosis and predictive factors of tuberculosis and on the discussion of the role of BCG in children infected by HIV.
- 6- A hospital-based case-control study of 902 children (230 cases / 672 controls) infected with the human immunodeficiency virus (HIV) and attending a tertiary hospital in Angola. Predictive factors for tuberculosis were analyzed according to a hierarchical model. The following factors were associated with tuberculosis: socioeconomic (unemployment, household crowding, unfavorable conditions of housing), related to the family structure (orphanhood, death of a brother from AIDS), related to healthcare (distance to health service, irregularity in attendance of medical consultation, non-adherence to HAART), and related to clinical condition (clinical status of the patients defined by CDC classification - categories A, B, and C and immunodeficiency).
- 7- An evaluation of the protective effect of the first dose of the BCG vaccine against tuberculosis among HIV-infected children, with the same study population and the same case/control ratio. BCG vaccine did not show a protective effect against tuberculosis among HIV-infected children.
- 8- Assessment of the validity of BCG scar reading. Reading of BCG scar has been used as a good indicator of vaccination in the past, but the validity of this method among HIV-positive children is still unknown. The validity of the reading of the BCG scar among HIV-positive children was estimated, using three different gold standards: the vaccination card, the information from

parents or guardians for those children who had a vaccination card, and the information from parents or guardians (for children with or without vaccination card). Reading of BCG scars was shown to be a good indicator for vaccination in the past, among HIV-infected children.

The identification of the factors that may increase the chance of HIV-infected children develop active tuberculosis allows to anticipate individual level interventions as well as actions from health services. It enables adding new factors to those classically known such as the poor socioeconomic conditions. Thus intervention in distal factors such as regular consultations and adherence to HAART may have a positive impact on more proximal factors such as immunodeficiency. Clarification of the role of BCG vaccine in children with HIV, which goes beyond its protective effect, also including its safety in the medium and long term must be a suggestion for the research agenda. It is equally important to assess its effect on severe forms of tuberculosis among HIV-infected children. In this group, reading of BCG scars was shown to be a good indicator for vaccination in the past. This is a relevant finding for it is often used in observational studies which evaluate its coverage and protective effect in sites where medical registers and vaccination cards are not available.

Key-words: 1. Tuberculosis, Predictive factors, HIV-infected children.

LISTA DE FIGURAS**Artigo 2 - Fatores preditivos para tuberculose em crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV): uma abordagem hierarquizada**

Figura 1 - Modelo conceitual para tuberculose em crianças infectadas pelo HIV 51

Figura 2 - Seleção da população de estudo 59

Figura 3 – Modelo final determinístico para tuberculose em crianças infectadas pelo HIV..... 72

Artigo 3 - Efetividade da primeira dose da vacina Bacille Calmette-Guérin em crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Figura 1 - Seleção da população de estudo..... 94

LISTA DE TABELAS

Artigo 2 - Fatores preditivos para tuberculose em crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV): uma abordagem hierarquizada

Tabela 1 – Distribuição de frequência das variáveis biológicas.....	60
Tabela 2 - Distribuição de frequência das variáveis da condição socioeconômica.....	61
Tabela 3 - Distribuição de frequência das variáveis da estrutura familiar.....	62
Tabela 4 - Distribuição de frequência das variáveis dos cuidados de saúde.....	63
Tabela 5 - Distribuição de frequência das variáveis da condição clínica distal.....	64
Tabela 6 - Distribuição de frequência das variáveis da condição clínica proximal.....	65
Tabela 7 - Associação entre fatores de risco biológicos e tuberculose.....	66
Tabela 8 - Associação entre tuberculose e fatores socioeconômicos.....	67
Tabela 9 - Associação entre tuberculose e estrutura familiar.....	68
Tabela 10 - Associação entre tuberculose e cuidados de saúde.....	69
Tabela 11 - Associação entre tuberculose e condição clínica distal.....	70
Tabela 12 - Associação entre tuberculose e condição clínica proximal.....	71

Artigo 3 - Efetividade da primeira dose da vacina Bacille Calmette-Guérin (BCG) em crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Tabela 1 - Associação entre fatores de risco biológicos e tuberculose.....	95
--	----

Tabela 2 – Odds Ratio e Efetividade da associação entre vacinação pelo BCG e TB de acordo	
---	--

com as diferentes categorias de diagnóstico.....96

Tabela 3 – Sensibilidade, especificidade e IC 95% da cicatriz Vacinal BCG comparada com cartão de vacinas e informação do responsável.....97

Tabela 4 - Odds ratio ajustada para as variáveis biológicas, da estrutura familiar, dos cuidados de saúde, da condição socioeconômica e da condição clínica da associação da vacina BCG TB.....98 e

Tabela 5 – Efetividade bruta e ajustada baseada na presença de cicatriz BCG para todas as crianças; efetividade bruta baseada no cartão de vacinas e na cicatriz vacinal em crianças com cartão de vacinas.....99

Tabela 6 – Odds ratio e Efetividade da associação entre vacinação pelo BCG e TB (intrapulmonar extrapulmonar).....100 e

Artigo 4 - Sensibilidade e especificidade da leitura da cicatriz do Bacille Calmette-Guérin (BCG) em crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Tabela 1 – Sensibilidade, especificidade e IC 95% da cicatriz vacinal BCG comparada com cartão de vacinas e informação do responsável.....116

Tabela 2 - Sensibilidade e especificidade da leitura da cicatriz vacinal de BCG utilizando o cartão de vacinas, informação do responsável em crianças com cartão e apenas a informação do responsável como padrão ouro, para diferentes idades à leitura da cicatriz vacinal.....117

Tabela 3 - Sensibilidade e especificidade da leitura da cicatriz vacinal de BCG utilizando o cartão de vacinas, informação do responsável em crianças com cartão e apenas a informação do responsável como padrão ouro, segundo o sexo.....118

Resumo**Abstract****Lista de figuras****Lista de tabelas****Introdução.....**
1**Artigo 1:** Co-infecção *Mycobacterium tuberculosis* / vírus da imunodeficiência humana (HIV)
em crianças: uma revisão não sistemática da
literatura.....9**Artigo 2:** Fatores preditivos para tuberculose em crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência
humana (HIV): uma abordagem
hierarquizada.....43**Artigo 3:** Efetividade da primeira dose da vacina BCG em crianças infectadas pelo vírus da
imunodeficiência
humana(HIV).....72**Artigo 4:** Sensibilidade e especificidade da leitura da cicatriz BCG em crianças infectadas
pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) [Comunicação breve].....98**Conclusões e considerações
finais.....**109**Anexos**

INTRODUÇÃO

A razão de ser do estudo.

O presente trabalho de pesquisa teve lugar em Angola, país situado na África subsaariana, e alocou um total de 902 crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), atendidas no principal hospital pediátrico de referência do país - o Hospital Pediátrico Oavid Bernardino (HPOB) - no período de Janeiro de 2005 a Dezembro de 2006.

O primeiro dos artigos da tese é uma revisão bibliográfica, que se desejou ampla e mais abrangente que o escopo e foco do trabalho empírico da presente tese. E isto ocorreu pela contínua produção de conhecimento sobre a co-infecção *Mycobacterium tuberculosis* / HIV, especialmente em crianças.

O mesmo universo de doentes - 902 crianças infectadas pelo HIV - foi utilizado para realizar os três trabalhos empíricos que são reportados na presente tese: identificação dos fatores preditivos para tuberculose (segundo artigo); avaliação do efeito protetor da vacina BCG contra a tuberculose no terceiro artigo e no último artigo foi estimada a validade da leitura da cicatriz BCG enquanto indicador de vacinação passada, como parte do estudo sobre o efeito protetor do BCG.

Motivou o autor a realizar o presente estudo a ausência de estudos sobre a co-infecção TB / HIV em crianças de Angola, motivação seguramente enviesada pela sua vivência de médico assistente de crianças por mais de 10 anos. O trabalho assistencial intenso, como ocorre no HPOB, com uma afluência de crianças à urgência que beira as 300 em média por dia, com mortes que chegam a 4% no pior cenário, instala no médico a sensação de quase inutilidade pelos resultados do trabalho assistencial estrito, longe de serem encorajadores. Abre-se desta forma a porta para o desânimo e para a capitulação. Fechá-la para abrir a porta da esperança, implica refletir nas condições e situações próximas e remotas que concorrem para o estado das coisas, tal como as abordamos ali na ponta, seja na urgência ou no ambulatório. Dito de outra forma é vital ver para além da árvore, a floresta.

Poder-se-à questionar porque razão a tuberculose e a infecção pelo HIV e não, por exemplo, malária - consabidamente a principal causa de doença e óbito - pneumonia ou ainda doença diarreica, doenças com uma esmagadora importância epidemiológica. A abordagem de duas doenças que agem de forma sinérgica nos seus efeitos deletérios, que tendem para a cronicidade com o ônus do sofrimento das crianças e suas famílias (ou do que sobra delas), com números crescentes em Angola, justificou a escolha do tema. A expectativa de intervir no período que precede a ocorrência de tuberculose, obviando a sua ocorrência, orientou o eixo da pesquisa determinando a investigação dos

fatores preditivos. Com esta mesma visão de prevenção de doença tuberculosa, foi avaliado o efeito protetor da vacina Bacille Calmette-Guérin em crianças HIV positivas. Foi avaliada, por extensão, a qualidade do estimador da exposição, ou seja, a validade da leitura da cicatriz BCG, como indicador de vacinação passada.

A pré-formatação para submissão aos periódicos consubstanciou-se no essencial, na formatação das referências exigidas pelos referidos periódicos e pela observância do espaçamento entre linhas e dimensão das margens, na expectativa das alterações e proveitosas sugestões que a banca examinadora seguramente vai formular. As referências utilizadas na contextualização do País onde se realizou a pesquisa foram formatadas segundo as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABN).

É intenção submeter a revisão bibliográfica sobre a co-infecção HIV / tuberculose, sob a forma de duas separatas: a primeira abordaria os aspectos referentes à epidemiologia e patogenia da co-infecção e a segunda reportar-se-ia aos aspectos da dinâmica da transmissão da tuberculose e aos desafios colocados pela co-infecção em crianças.

ANGOLA: contextualização do país e do terreno de pesquisa

1. Localização, clima e aspectos político-administrativos.

A República de Angola situa-se na costa ocidental da África Austral, tendo sido colônia portuguesa até 11 de novembro de 1975, data em que se tomou independente. Tem uma área de 1.246.700 km² e como países vizinhos a República do Congo a nordeste, a República Democrática do Congo e a República da Zâmbia a leste, e a sul a República da Namíbia, numa extensão fronteiriça global de 4837 km. Angola tem uma costa de 1650 km banhada pelo oceano Atlântico.

O clima é tropical úmido a norte, tropical moderado na região centro e desértico na região sul próximo à fronteira com a Namíbia. Existem duas estações no ano, uma fria, seca, de junho a setembro e outra chuvosa, quente que se estende de outubro a maio. A temperatura média é de 20°C; temperaturas mais quentes são observadas ao longo da costa (32°C no extremo) e mais frias no planalto central (10°C, as mais baixas). A precipitação anual na província de Luanda é de 34 centímetros, atingindo os 150 centímetros na região nordeste do país, o que ajuda a entender porque a malária é a principal endemia no país.

Sob o ponto de vista político-administrativo, Angola tem um regime presidencialista, com incidência parlamentar, sendo o parlamento unicameral. O estado está organizado administrativamente em províncias, municípios e comunas. Existem 18 províncias, das quais, Luanda é a mais importante em termos políticos e econômicos, província onde se situa a capital do país que tem o mesmo nome.

2. Aspectos demográficos e indicadores sociais e de saúde: o impacto da guerra civil

Angola tem uma população de 16,1 milhões de habitantes, dos quais 53,3% vivem em zonas urbanas, sendo 50,7% mulheres. A taxa de crescimento populacional no país é de 3,0%, a taxa total de fertilidade de 6,8 (número médio de filhos por mulher). A estrutura etária é jovem, configurando uma pirâmide de base larga, com os menores de 15 anos constituindo 46,4% da população e apenas 2,4% da população tem mais de 65 anos. Subsidiaria para a configuração da pirâmide etária a elevada taxa de mortalidade infantil (154 /1.000 nascidos vivos), a segunda maior taxa de mortalidade do mundo em menores de 5 anos (260 / 1.000 nascidos vivos), uma taxa de mortalidade materna de 1.850/100.000 nascidos e uma esperança de vida ao nascer de 41 anos (The United Nations Children's Fund, 2006; African Bank of Development, 2007; The United Nations Development Programme, 2007). Apenas 45% dos partos são assistidos por pessoal qualificado; existem 8 médicos por cada 100.000 habitantes.

O percentual de crianças vacinadas no primeiro ano de vida contra a tuberculose é de 61% e contra o sarampo o percentual desce para 45%. A desnutrição (moderada a severa) afeta 31% das crianças menores de 5 anos (The United Nations Children's Fund, 2006).

A guerra civil que assolou o país por 27 anos (1975 a 2002), e que ceifou a vida a mais de 600.000 pessoas, e deslocou dos seus locais de origem cerca de um terço da população (Peace Pledge Union) determinou a migração forçada de parcela significativa da população, para os grandes centros urbanos, que tem em Luanda o exemplo mais significativo: projetada para albergar 400.000 habitantes, possui hoje - nas estimativas mais modestas - mais de 4 milhões de habitantes. Em consequência escasseiam os empregos, as escolas, os hospitais e postos de saúde e as habitações. O abastecimento de água e eletricidade é insuficiente e degradado, o saneamento básico é precário e a economia informal é florescente.

A guerra por outro lado, condicionou que as prioridades do governo fossem para a defesa com subalternização dos setores que garantiriam o chamado mínimo social: saneamento, água potável, eletricidade, saúde e educação. Ainda no setor da saúde, a cirurgia traumatológica e os hospitais militares assumiram preponderância no sistema de saúde, relegando os cuidados primários e a medicina preventiva para papel secundário, o que contribuiu para tornar difícil o acesso à saúde a grande parcela da população.

O sistema de saúde em Angola é gratuito, e conceitualmente concebido para ser equânime e universal. Está, de forma sumária, estruturado em duas grandes áreas: saúde pública e atendimento hospitalar. A área de saúde pública é a responsável pelos programas voltados para as grandes endemias, a saber, malária, tuberculose, tripanossomíase e AIOS, assim como pelos programas voltados para a promoção da saúde e prevenção da doença. Nestes incluem-se, dentre outros, o programa de saúde infantil, de saúde da mulher e o programa alargado de vacinação (PAV).

O PAV é responsável pela execução da política de vacinação, que recomenda a vacinação pelo BCG ao nascimento ou no primeiro contato com a instituição de saúde após o nascimento. A cepa da BCG usada em Angola é a BCG-Connautht, cepa atenuada do *Mycobacterium bovis* (BCG vaccine®, Sanofi – aventis, Quebec, Canadá). A vacinação de crianças infectadas pelo HIV é realizada segundo as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS) (World Health Organization, 2004).

O enfrentamento da infecção pelo HIV/AIDS, tem recebido particular atenção governamental e institucional nos últimos 10 anos. Em termos administrativos o programa de combate à AIDS, deu lugar ao Instituto Nacional de Luta contra a SIDA e DST (doenças sexualmente transmissíveis), ampliando a sua autonomia e alcance estratégico.

No plano da prevenção, a realização de testes de diagnóstico em todo o País, a garantia de segurança nas transfusões sanguíneas (atente-se que a malária é a principal causa de morte), o corte da transmissão vertical da infecção e a prevenção da transmissão por via sexual, são algumas das medidas implementadas. O tratamento dos pacientes com HIV/AIDS é gratuito.

3. Indicadores de saúde e de desenvolvimento humano

A malária é a principal endemia no país e a mais importante causa de morbidade e mortalidade. A malária tem sido responsabilizada por 50% das consultas e por 25% de todas as mortes hospitalares (World Health Organization e The United Nations Children's Fund, 2005). A prevalência de tuberculose é de 333/100.000 habitantes dos quais 85% foram detectados e 68% curados pela estratégia de terapêutica de observação direta (DOTS) (The United Nations Development Programme, 2007).

Em Angola a prevalência em adultos (15-49 anos) vivendo com HIV é de 5,3%, à semelhança da prevalência de 4,9% observada na Republica Democrática do Congo, país que faz fronteira com Angola, e em guerra civil desde 1997 (The United Nations Development Programme, 2007). Estima-se que existam em Angola, 23 mil crianças (0-14 anos) infectadas pelo vírus da AIDS (The United Nations Children's Fund, 2006).

A prevalência da infecção pelo HIV em adultos é discrepante da verificada em outros países da região subsaariana da África. onde é de 19% na África do Sul, 20% no Zimbábue, 23% no Lesoto, e de 33,4% na Suazilândia (The Joint United Nations Programme on H iv/Aids, 2007). Esta prevalência de infecção com apenas um dígito, é passível de algumas reflexões, a despeito da escassa compreensão dos fenômenos que levam à ampla variação da prevalência da infecção pelo HIV entre cidades e regiões da África subsaariana (Auvert, Buvé *et al.*, 2001).

Angola não existe um efetivo controle da fronteira com os países limítrofes, Zâmbia e Namíbia, onde a prevalência de HIV em adultos é respectivamente de 17,0% e 19,6%, (The United Nations Development Programme, 2007), e, portanto era suposto que a circulação - quase - irrestrita de pessoas pudesse ter impacto na prevalência da infecção, o que parece não acontecer.

Significativa a baixa prevalência observada em Angola e na República Democrática do Congo, onde era esperado que o cenário de guerra civil com o seu ônus de desrespeito pelos direitos humanos, incluindo a violência sexual, criaria as condições de extrema pobreza que levariam uma parcela da população ao exercício do comércio sexual para sobreviver (Amowitz, Reis *et al.*, 2002). Ademais a guerra civil está associada ao deslocamento forçado da população, com interrupção da coesão e relações sociais, que predispõem à promiscuidade, à acomodação inadequada, assim como propiciam a inclusão de população com elevada prevalência de HIV no seio de outra com prevalência menor. Este último fenômeno foi observado em Kigali, Ruanda, onde a prevalência de HIV entre mulheres grávidas das zonas rurais foi muito mais elevada que a média nacional, o que foi atribuído à guerra civil e ao genocídio ocorrido naquele país (Leroy, Ntawiniga *et al.*, 1995).

Uma possível explicação repousa no fato de o conflito armado, com isolamento e difícil acesso das populações, possa ter restringido a propagação da infecção (The Joint United Nations Programme

on Hiv/Aids, 2006; 2006; Strand, Dias et al., 2007). Outra leitura da situação pode sugerir a existência de zonas de elevada prevalência, isoladas em termos epidemiológicos por serem locais onde o diagnóstico, o registro e a notificação de casos sejam ineficazes ou inexistentes. Este último fenómeno pode igualmente estar a ocorrer nos grandes centros urbanos, onde o estigma da infecção HIV é uma barreira para a realização de testes sorológicos (que é voluntária!), para a procura de cuidados de saúde em instituições públicas, instituições estas que são a fonte majoritária de notificação de casos; notificação que é compulsória.

Os indicadores de desenvolvimento humano em Angola são dos mais baixos do planeta. O percentual de maiores de 15 anos iliterados é de 32%, e o saneamento básico e a água potável estão disponíveis para 31% e 53% da população do país, respectivamente. Estes indicadores sociais e de saúde, relegaram Angola para o 1620 lugar no índice de Desenvolvimento Humano (IDH) 2007 dentre 177 avaliados, o referenciado como país de baixo desenvolvimento humano, com um índice de 0,466 (The United Nations Development Programme, 2007).

4. Aspectos da economia de Angola

Dissonante deste cenário, Angola é a sétima economia de África, considerando o Produto Interno Bruto (PIB) estimado em 47 bilhões de Dólares em 2006, PIB que teve o maior crescimento real do continente no ano de 2006 (African Bank of Development, 2007). Todavia apenas 3,6% deste PIB são devidos a produtos transformados, pois a extração de petróleo - estimada em 1.5 milhões de barris de petróleo por dia - é o principal suporte da economia angolana.

Ao setor da saúde é afetado cerca de 2% do valor do PIB, (World Health Organization, 2006) e em anos recentes o valor per capita afetado à saúde foi de 38 Dólares (The United Nations Development Programme, 2007).

5. Local de estudo

O Hospital Pediátrico David Bernardino (HPDB), local de realização do estudo, é um centro de referência nacional do Ministério da Saúde para a assistência pediátrica, credenciado pelo Ministério de Educação e pela Universidade de Angola como hospital de ensino, situando-se na cidade de Luanda. Desenvolve atividades de graduação curricular e de pós-graduação na área de pediatria: residências em pediatria geral, anestesiologia pediátrica e cirurgia pediátrica.

O HPDB possui 300 leitos de internamento, está estruturado em 12 serviços onde são internadas em média 1100 crianças por mês. Além da área de internamento, conta com urgência pediátrica dotada de 35 leitos para observação, que atende cerca de 6000 pacientes por mês. Dispõe igualmente de serviços de apoio de diagnóstico à urgência - laboratório e radiologia funcionando 24

horas por dia. A taxa de ocupação é em torno de 98%, e a taxa geral de mortalidade nos anos de 2001-2006 foi de 10%.

Devido ao número crescente de crianças infectadas pelo HIV, foi desde Março de 2003, criada uma consulta de imunodeficiência no HPDS para atendimento às crianças soropositivas para o HIV. Nesta consulta, para além da observação cuidadosa, são monitorados a cada quatro meses os níveis de linfócitos CD4 e realizados exames para identificação de complicações tanto da doença quanto da terapêutica anti-retroviral, assim como são fornecidos de forma gratuita os medicamentos anti-retrovirais.

**ARTIGO 1* - CO-INFECÇÃO MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS / VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV) / AIDS EM CRIANÇAS: UMA REVISÃO DA
LITERATURA.**

RESUMO

A epidemiologia da tuberculose (TB) em todo o mundo é fortemente influenciada pela infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). A TB pediátrica tem desde há longo tempo sido negligenciada pelos programas de controle da TB uma vez que as crianças tendem a desenvolver doença baciloscopia negativa e contribuem raramente para a transmissão da doença. O HIV e a TB associada ao HIV afeta mais frequentemente adultos jovens, ficando as crianças HIV positivas em risco acrescido de TB e suas formas mais graves comparativamente às crianças imunocompetentes. A incerteza no diagnóstico da TB pediátrica é acrescida em crianças co-infectadas pela ocorrência de doença pulmonar crônica, anergia e sinais clínicos e radiológicos inespecíficos. A tuberculose neonatal e as apresentações atípicas da TB constituem um desafio para a abordagem clínica dessas crianças. Os recursos de diagnóstico têm de forma geral um desempenho inferior nas crianças co-infectadas, levando ao atraso do diagnóstico e ao estabelecimento do diagnóstico com base nos achados clínicos, radiológicos, na positividade do teste tuberculínico e na história de contacto com doente tuberculoso infeccioso, com implicações na mortalidade e na incidência. As interações medicamentosas e a ocorrência da síndrome de resposta inflamatória sistêmica limitam os recursos terapêuticos disponíveis contra estas duas doenças. A vacina Bacille Calmette-Guérin (BCG), a única vacina disponível contra a TB, previne as formas graves da doença em crianças, como a TB miliar e a TB meningea, mas parece não fornecer proteção contra formas pulmonares e tem sido reportado e discutido, recentemente, o risco potencial de doença disseminada causada pelo BCG em crianças HIV positivas.

Palavras – chave: Tuberculose, HIV; co-infecção; crianças.

Co-infecção *Mycobacterium tuberculosis* / Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) em crianças: uma revisão da literatura.

O Método

Foi realizada uma revisão não sistemática da literatura, que incluiu estudos observacionais, de intervenção, revisões narrativas e revisões sistemáticas (com e sem sumarização de resultados) publicados em português, Inglês, Francês e espanhol nas bases de dados de medicina, Medline, Lilacs, Scielo, Cochrane e portal de periódicos da Capes. Os termos pesquisados foram tuberculose, pediátrica, BCG, bacille Calmette-Guérin, infecção pelo HIV, imunodeficiência, AIDS, síndrome de imunodeficiência adquirida, co-infecção, *Mycobacterium tuberculosis*, nos diversos idiomas, utilizados isoladamente e em diversas combinações. Foram resgatados artigos publicados no período de janeiro de 1960 a dezembro de 2007.

I. Epidemiologia global da tuberculose

A contribuição da tuberculose pediátrica

A tuberculose relacionada ao HIV

A Co-infecção *Mycobacterium tuberculosis* em África

A co-infecção *Mycobacterium tuberculosis* na criança

II. Patogenia da co-infecção *Mycobacterium tuberculosis* / Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV).

III. Dinâmica de transmissão da tuberculose em pacientes infectados pelo HIV; fatores de risco para tuberculose.

IV. Os desafios colocados pela tuberculose em crianças co-infectadas

4.1. A evolução clínica

4.2. O desafio diagnóstico

4.3. Os dilemas da terapêutica: interação medicamentosa e resistência aos anti-bacilares

4.4. A vacina BCG

V. Considerações finais

CO-INFECÇÃO *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* / VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV) EM CRIANÇAS: UMA REVISÃO NÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA.

I – EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE

A evolução dos casos de tuberculose (TB) nos últimos 100 anos tem as características de um verdadeiro paradoxo. Se por um lado ocorreram importantes e inquestionáveis benefícios científicos e progressos na área clínica, por outro tem se assistido a um aumento à escala mundial do número de vítimas da doença e a piora nas medidas de controle, manifesta pela prevalência crescente de resistência aos fármacos anti-TB observada em alguns países.

Os países em desenvolvimento que albergam 86% da população mundial são sede de 95% dos casos de TB ativa, e de 98% dos quase dois milhões de óbitos que ocorrem todos os anos(1), enfatizando que a TB é uma doença da pobreza. Pela importância epidemiológica à escala global, que representa, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou, em 1993, a TB uma emergência à escala mundial.

A despeito das ferramentas de diagnóstico hoje disponíveis, das taxas elevadas de cura (acima de 95%) obtidas com tratamentos padrão e, em crianças, do efeito protetor da vacina BCG contra formas graves da doença, o número de casos continua a aumentar de forma consistente: 8.0 milhões em 1997, 8,3 milhões em 2000 (2, 3); o que configurou para o período de 1997 a 2000, um aumento de novos casos de TB de 1,8% e da incidência per capita de 0,4% (3).

Em 2004 foram notificados 4,8 milhões casos de TB em todo o mundo pela OMS, com 1,6 milhões de casos no Sudoeste Asiático e 1,1 milhões de casos na África e igualmente 1,1 milhões de casos na região ocidental do Pacífico. As regiões mais populosas da Ásia - Bangladesh, China, Índia, Indonésia e Paquistão – contribuem com 48% para o total de casos novos que ocorrem a cada ano (4). Todavia estes números devem ser apenas metade dos verdadeiros para o ano, estimados em 8,9 milhões de novos casos, dos quais 3,9 milhões são provavelmente com baciloscopia negativa (5).

A tendência crescente nos números da TB pode de forma geral ser atribuída à falência dos programas de controle da TB no leste da Europa e na Rússia, ao impacto da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) na África subsaariana e a uma melhor busca ativa de casos na China(6).

Várias explicações têm sido apresentadas na expectativa de detalhar este aumento de acordo com os países, explicações que não são mutuamente exclusivas e que nem sempre permitem entender o fenômeno na globalidade. Assim, as condições socioeconômicas precárias dos excluídos da sociedade, a imigração de países de elevada prevalência e a resistência aos fármacos são os

argumentos habitualmente esgrimidos para os países desenvolvidos. Nos países em desenvolvimento, especialmente da África, a pobreza que acomete grande parte da população, a desnutrição, a escassez de cuidados de saúde (do diagnóstico ao tratamento), a precariedade dos programas de vigilância e controle, e principalmente a infecção pelo HIV têm sido responsabilizados pelos números crescentes da TB observados nesses países.

O continente africano que alberga apenas 11% da população mundial tem 27% dos casos mundiais de TB e 30% dos óbitos relacionados com TB; estima-se que 2,4 milhões de novos casos de TB e 540.000 óbitos por TB ocorram todos os anos na África (7).

A contribuição da tuberculose pediátrica

A TB pediátrica a despeito de ser uma causa importante de morbidade e mortalidade em países em desenvolvimento (8, 9) é ainda uma condição clínica negligenciada (10).

A magnitude da TB pediátrica para a TB como um todo, é um desafio pela dificuldade na confirmação do diagnóstico nos países em desenvolvimento, pela prioridade concedida à TB no adulto na grande maioria dos programas de controle e pela não estratificação por idade da maioria das estatísticas mundiais.

A notificação dos casos no contexto da estratégia de medicação sob observação direta (DOTS em inglês: Directly Observed Treatment Short courses), apenas toma em consideração os casos que têm baciloscopia positiva. Contudo é estimado que 1,2 casos de TB baciloscopia negativa ocorram para cada caso com baciloscopia positiva (11). Além disto, aproximadamente 95% dos casos de TB em crianças abaixo dos 12 anos têm baciloscopia negativa (12), o que subestima a importância da TB pediátrica. De acordo com a perspectiva de notificar apenas os casos com baciloscopia positiva, os dados por regiões revelam que a TB pediátrica contribuiu (apenas) com 0,6% - 3,9% para o total do número de casos notificados(5). Estimativa realizada por Styblo (13) considerando uma população hipotética de 10 milhões de pessoas das quais 45% são crianças entre zero e 14 anos de idade, expostas a um risco de infecção de 1%, aponta para 45.000 infecções ocorrendo por ano em crianças, com 4.500 (10%) delas desenvolvendo TB ativa; o que daria uma incidência de 45 / 100.000 casos na população.

Em 2000 dos cerca de 8.3 milhões de casos de TB diagnosticados no mundo, 884.019 (11%) foram em crianças (5, 14, 15) e a sua contribuição pode ser ainda maior em países de elevada prevalência, onde atinge os 15%-20% do total de casos de TB (16-18); os 22 países de maior prevalência subsidiaram com 75% para o total de casos de TB pediátrica (3). Estima-se que até ao fim da primeira década do século 21, em todo o mundo, 15 milhões de latentes e crianças desenvolverão TB ativa e que 5 milhões falecerão (9).

Nos países em desenvolvimento, em poucos casos é possível identificar o caso fonte, a estrutura da população é jovem, a vacinação com BCG é rotina ao nascimento, a mortalidade é elevada e as taxas de tratamento são baixas (14), características que conferem traços peculiares à TB pediátrica nestes países.

Nas zonas social e economicamente mais desfavorecidas de Cape Town, na África do Sul, foram observadas em 1991, taxas de notificação de 3.558 /100.000 em crianças abaixo dos 4 anos de idade e de 332/100.000 para crianças dos 5 aos 14 anos de idade; neste levantamento, as crianças de zero aos 14 anos foram responsáveis por 39% dos casos (19). Este percentual é o dobro do observado no Sul da Índia, onde as crianças contribuíram com 20% para o total de casos de TB(20). Subsidia a projeção da importância da TB pediátrica nos países em desenvolvimento, o fato de a pirâmide populacional ser de base larga, e, portanto os casos em crianças influenciarem consideravelmente a estatística global da TB. Em áreas de elevada prevalência a TB é responsável por 10% de todas as admissões hospitalares e por 10% dos óbitos em idade pediátrica (21).

Desafortunadamente as estimativas – globais, regionais e por países – geralmente não estratificam por idade, os casos de TB em parte pela dificuldade inerente à confirmação do diagnóstico em crianças (9, 22), com o ônus de se não ter um conhecimento rigoroso da prevalência e incidência da TB em idades pediátricas. Todavia, em 2006, a OMS (23), introduziu alterações na política de registro e notificação dos casos de TB, recomendando a notificação dos casos de TB pediátrica considerando dois grupos etários: do zero aos 4 anos e dos 5 aos 14 anos; isto seguramente permitirá uma visão mais abrangente da importância epidemiológica da TB pediátrica.

A tuberculose relacionada ao HIV

A infecção pelo HIV / AIDS, teve um impacto profundo na epidemiologia, na história natural, no diagnóstico e na limitação dos recursos terapêuticos disponíveis contra a TB, assim como na dinâmica de transmissão do *Mycobacterium tuberculosis* (MT).

As estimativas sobre o número de co-infectados em todo o mundo apontam para 6 milhões de pessoas (24). O impacto do HIV na epidemiologia da TB é globalmente estimado como sendo de 13% em adultos recentemente diagnosticados com TB, apesar das variações observadas entre regiões: 34% na África, 1,4% no Pacífico Ocidental, e taxas de co-infecção menores de 1%, no Bangladesh, China, Indonésia e Paquistão (4). A sinergia entre estas duas infecções levou a que a co-infecção fosse designada por dueto maldito (*“cursed duet”* em Inglês) (16).

A TB é a co-infecção mais frequente em infectados pelo HIV (22) funcionando como doença sentinela de 23% a 69% dos casos de AIDS (25-30). A imunodeficiência associada à infecção pelo HIV é o principal fator de risco para o desenvolvimento de TB ativa nos infectados pelo HIV (3, 31, 32).

Nos co-infectados ocorre uma progressão mais rápida para TB ativa em recém infectados pelo MT (33, 34) sendo igualmente mais freqüente a reativação de TB latente (16, 32, 35) e a re-infecção pelo MT (36, 37), comparativamente aos não infectados pelo HIV.

A co-infecção TB-HIV tem igualmente influenciado o perfil da mortalidade por TB: dos 1.7 milhões de óbitos por TB em 2004, 264.000 foram em indivíduos co-infectados pelo HIV (5) e a mortalidade associada a doentes co-infectados atingiu os 50% aos 18 meses de acompanhamento (38) na Zâmbia.

A co-infecção *Mycobacterium tuberculosis* / HIV em África

A relação entre a TB e o HIV foi estabelecida muito precocemente no início da pandemia da AIDS, mas foi em África que esta relação se tornou mais evidente, com um aumento da incidência de TB coincidindo em tempo, espaço e pessoas com a emergência da AIDS. A magnitude do problema levou alguns especialistas a questionar se o continente africano não estaria perdido: "Is África lost?" (39).

As evidências da forte associação entre TB e HIV / AIDS em África são de vária ordem:

- a) A TB é a mais importante doença associada ao HIV e doença índice de AIDS em África, onde as taxas de TB variando de 20% a 44% têm sido reportadas entre doentes com HIV / AIDS (40).
- b) A TB é a causa primária de morte entre os doentes infectados pelo HIV hospitalizados, como observado em estudo com base em necropsias realizado na Costa do Marfim no qual 32% dos doentes morreram de TB (28).
- c) As taxas de soro-prevalência variando de 20% a 80% têm sido registradas entre doentes tuberculosos (41), significativamente maiores do que as observadas na população geral desses países.
- d) Vários estudos realizados em África revelaram taxas de incidência de TB ativa maiores de 5%, correspondendo a um risco relativo 20 vezes maior de TB ativa nos HIV positivos comparativamente ao observado em pessoas HIV negativas(42).

A TB associada ao HIV é o principal problema de saúde pública na África a sul do Saara (40), observando-se um aumento significativo das taxas de co-infecção em vários países nos últimos anos (29, 43, 44) e a persistir a atual dinâmica da infecção pelo HIV nos países africanos com mais elevada incidência de TB, esta poderá exceder os 500 por 100.000 (45).

A co-infecção *Mycobacterium tuberculosis* / HIV na criança

A TB, a par da AIDS e da desnutrição, é a doença crônica de maior prevalência em crianças na África a sul do Saara(46). Estas doenças apresentam aspectos clínicos semelhantes e freqüentemente

co-existem num mesmo doente (46) tornando problemática a relação nosológica entre elas, o diagnóstico de TB e ensombrando o prognóstico dessas crianças.

Em crianças infectadas pelo HIV a TB é a principal causa de mortalidade e morbidade e é infelizmente sub-diagnosticada nos países em desenvolvimento (47).

O impacto preciso do HIV na epidemiologia da TB em crianças ainda está por avaliar. Na África a sul do Saara, os estudos de natureza hospitalar, revelaram taxas de co-infecção em crianças que variaram de 11% a 64% (48-50), muito superiores às observadas na maioria dos países asiáticos. Todavia os estudos com recursos a necropsias na mesma região do continente africano revelaram taxas de co-infecção variando de 1% a 19% (56-59), o que pode ser uma visão subestimada por se referirem apenas às crianças que evoluíram para óbito.

Em Lusaka, na Zâmbia, a prevalência do HIV em crianças com TB aumentou de 24% em 1989 para 68% em 1992 (51); neste país o risco de TB é cerca de seis vezes maior em crianças infectadas pelo HIV comparativamente às crianças soro negativas (52, 53). Em Kinshasa, Republica Democrática do Congo, em estudo realizado em hospital universitário, a TB ocorreu em 28% de 60 lactentes infectados pelo HIV durante o primeiro ano de vida (54). Em estudo hospitalar realizado em Bangui, Republica Centro Africana, foi observado que em 284 crianças com TB, de idade compreendida entre os 18 meses e os 15 anos de idade, 26% estavam infectadas pelo HIV (46).

Na Índia, o registro de co-infecção em crianças varia de 2% a 68%, sendo os percentuais mais elevados nos estudos realizados em hospitais terciários (55), achados provavelmente enviesados pela gravidade das crianças.

As implicações da co-infecção na mortalidade em crianças, seguramente subsidiam para manter a TB entre as 10 causas de óbito em crianças em todo o mundo, como atestam os achados do estudo realizado na Etiópia que documentou mortalidade seis vezes mais elevada em crianças infectadas pelo HIV com TB, em comparação com crianças não infectadas pelo HIV(56); na Zâmbia a TB foi responsabilizada por 32% dos óbitos em crianças maiores de 12 meses infectadas pelo HIV (57).

Estima-se que para cada 1% de risco anual de infecção tuberculosa, se a TB ativa não for diagnosticada nem tratada, a mortalidade estimada por TB é de 18 / 100.000 crianças infectadas pelo MT, do zero aos 4 anos (metade dos quais por meningite tuberculosa) e de 9 / 100.000 nas crianças dos 5 aos 14 anos (13). Todavia a mortalidade deve ser ajustada para alguns fatores nomeadamente o estado nutricional e condição socioeconômica.

Espera-se que este cenário se agrave em regiões onde a prevalência de infecção pelo HIV é crescente, como a África do Sul, o Sudoeste Asiático e a antiga União Soviética.

Uma diferença importante entre os adultos e crianças co-infectados pelo HIV e o MT refere-se ao tempo de aquisição destas duas infecções. Em adultos a infecção tuberculosa é mais

frequentemente adquirida antes da infecção HIV e a TB ativa pode representar reativação. Por outro lado a maioria das crianças é infectada pelo HIV no período neonatal e estão expostas à TB em fases posteriores da vida. Crianças pequenas com HIV têm risco de morbidade e mortalidade por outras doenças respiratórias (incluindo pneumonia a *Pneumocystis jiroveci*) e podem, portanto, falecer por estas infecções antes de serem infectadas pelo MT (14) diminuindo, desta forma a magnitude da importância da co-infecção em idades pediátricas. Possivelmente a deficiência imunológica de tipo humoral que precede a de tipo celular nas crianças infectadas pelo HIV, favoreceria a ocorrência dessas doenças respiratórias e menos a ocorrência de TB.

II - PATOGENIA DA CO-INFECÇÃO MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS / VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)

A TB resulta da infecção por um microorganismo pertencente ao complexo *M. tuberculosis* (bacilo de Koch) e, mais raramente, em indivíduos imunocompetentes, à infecção pelo *Mycobacterium bovis* ou *Mycobacterium africanum*.

A resposta imune à TB é essencialmente de tipo celular mediada pelos linfócitos T CD4+. Sob estimulação antigênica, os linfócitos T CD4+ ajudantes (T helper em inglês - Th), têm capacidade para se diferenciar por duas vias distintas, em populações celulares distintas (designadas Th1 e Th2) capazes de produzir citocinas com perfil diferente (57, 58).

As células Th1 produzem interferon gama e interleucina 2 (IL-2), substâncias diretamente implicadas na resposta imunológica à infecção por micobactérias (59). As células Th2 produzem interleucina 3 (IL-3), interleucina 4 (IL-4), interleucina 5 (IL-5), interleucina 6 (IL-6) e interleucina 10 (IL-10) que não contribuem de forma significativa para a imunidade contra as micobactérias (60).

Depois da penetração no trato respiratório, os bacilos infectam os macrófagos, enquanto os linfócitos T CD4+ produzem interferon gama, IL-2, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e fator estimulante formador de colônias que ativam os macrófagos e células citotóxicas, que inibem o crescimento intracelular do MT. A TB ocorre quando esta resposta imunológica – implicada na formação de granulomas - é insuficiente para limitar o crescimento das micobactérias. Os linfócitos T CD4+ têm um papel central na reação granulomatosa presente na infecção persistente pelo MT em infectados pelo HIV, uma vez que a integridade estrutural dos granulomas correlaciona-se com o número total de linfócitos T CD4+ no sangue periférico em doentes infectados pelo HIV com TB (61). Hoje se sabe que este papel se exerce através da produção de interferon gama, uma vez que pessoas com defeitos genéticos que resultem na produção diminuída desta citocina ou na ausência do seu receptor celular desenvolvem TB severa e fatal (62).

Na infecção pelo HIV, a produção de interferon gama diminui de forma importante, em paralelo com a redução de linfócitos T CD4⁺, o que determina um risco acrescido de reativação ou re-infecção pelo MT nesses pacientes (60). Evidências empíricas sugerem que uma resposta de tipo Th2 observada nos infectados pelo HIV, pode contribuir para a suscetibilidade aumentada à TB nesses doentes (60, 63), pois foi observado que os linfócitos do sangue periférico de infectados pelo HIV com TB, quando expostos ao MT *“in vitro”*, produzem menor quantidade de interferon gama, mas quantidades normais de IL-4 e IL-10, quando comparados com os indivíduos HIV negativos com TB (63).

O MT ao induzir os macrófagos a produzirem TNF- α e IL-6, criam um micro ambiente humoral que facilita a replicação do HIV, gerando um ciclo que clinicamente se expressa pela progressão rápida da AIDS (60, 64, 65), com retroalimentação da suscetibilidade à TB.

A imunossupressão associada ao HIV é o principal mecanismo patogênico associado à suscetibilidade aumentada à TB e resulta do déficit quantitativo e funcional dos linfócitos T CD4⁺ (66), e as formas graves de TB como o envolvimento extra pulmonar, a micobacteriemia, e o isolamento de bacilos são sendo mais freqüentes à medida que o nível de linfócitos T CD4⁺ diminui (61).

III - DINÂMICA DE TRANSMISSÃO DA TUBERCULOSE EM PACIENTES INFECTADOS PELO HIV E FATORES DE RISCO

A epidemia da TB associada ao HIV / AIDS, ao comprometer principalmente adultos em idade reprodutiva, aumenta o risco de exposição das crianças à TB.

Tem sido sugerido (67) que crianças infectadas pelo HIV têm maior chance de exposição a doentes com baciloscopia positiva, do que as crianças não infectadas, possivelmente pelas freqüentes idas ao hospital e pelo contacto com doentes com baciloscopia positiva no domicílio. Na África subsaariana tem sido enfatizada a importância do contato com mulheres cuidadoras (educadoras, tias, avós) tuberculosas e o risco de infecção pelo MT entre crianças (68), fenômeno que assume particular relevância pelo número crescente de órfãos pelo HIV / AIDS(69).

A imunossupressão, objetivada por níveis baixos de linfócitos T CD4⁺ é um fator de risco independente para a ocorrência de TB em pacientes infectados pelo HIV(70) sendo consistente a correlação inversa entre a contagem de linfócitos T CD4⁺ e o risco de infecções oportunistas e óbito (71-73).

O sexo masculino tem sido o mais freqüentemente afetado em estudos envolvendo tanto adultos(74) quanto crianças (75) de regiões tropicais, o mesmo não se verificando na Suíça em crianças infetadas pelo HIV (70).

As referências da importância da forma de transmissão do HIV para a ocorrência de TB em países de elevada prevalência da co-morbidade são escassos. As evidências disponíveis sugerem que a infecção pelo HIV quando contraída no período perinatal tem uma evolução mais rápida para AIDS do que quando contraída na idade adulta (76, 77) o que predisporia à ocorrência mais precoce de infecções oportunistas, dentre as quais a TB. Sudre *et al* (70), na Suíça não observaram associação entre a categoria de transmissão do HIV e a ocorrência de TB, pelo que a questão não se encerra, particularmente se colocada em países com elevada prevalência de TB e AIDS, nos quais se não tem referência de estudos realizados.

É legítimo cogitar que o ônus da orfandade devida à AIDS que acomete cerca de 9% das crianças menores de 15 anos na África subsaariana (69) pode, pela limitação de cuidados a que remete as crianças órfãs, contribuir para a ocorrência de TB.

Outrossim, vários estudos mostraram incidência e mortalidade aumentadas de TB em adultos vivendo em condições socioeconômicas desfavoráveis, tais como a baixa renda, a restrição no acesso aos serviços de saúde e as condições de aglomeração intradomiciliar (78-80). Em crianças, a baixa renda do agregado familiar, o baixo nível de escolaridade dos responsáveis, a aglomeração intradomiciliar, assim como as condições degradadas de habitação constituem fatores de risco para TB em pacientes infectados pelo HIV (81-83). Outro fator de risco importante para TB é a pobreza levando a desnutrição(84).

IV - OS DESAFIOS COLOCADOS PELA TUBERCULOSE EM CRIANÇAS CO-INFECTADAS

4.1 A evolução clínica

A TB pediátrica é frequentemente referida como uma única doença, mas ela representa um espectro amplo de doenças (85, 86), o que dificulta a existência de uma terminologia descritiva padrão; aspecto que tem maior relevância em infectados pelo HIV.

A apresentação clínica da TB em crianças infectadas pelo HIV tem algumas diferenças relativamente à apresentação clínica da TB em crianças não infectadas, uma vez que nas crianças HIV positivas, a doença é mais frequentemente aguda, disseminada e com cavernas de localização pulmonar (48, 50, 56, 87). A frágil resposta imunológica mediada por células, observada nas crianças infectadas pelo HIV com imunossupressão, torna-as incapazes de conter e restringir a proliferação do bacilo tuberculoso (50, 88) tornando-as vulneráveis à lesão parenquimatosa pulmonar progressiva, com ruptura do foco de Ghon (89) resultando na formação de cavernas.

Evidências empíricas sugerem que a história natural da TB em crianças infectadas pelo HIV, com imunodeficiência, é semelhante à das crianças imunocompetentes que adquirem a infecção primária antes dos dois anos de idade (50, 56, 90, 91). Nestas crianças, 10% a 20% evoluirão para

doença pulmonar, 2% a 5% para formas graves e 75% a 80% não desenvolverão doença; sendo a ocorrência de TB ativa mais freqüente nos 12 meses subseqüentes à infecção primária.

O risco anual de evolução para TB ativa pós infecção primária, em crianças infectadas pelo HIV não tratadas com anti-retrovirais, é, segundo as estimativas mais sombrias, de 5% a 10% (92).

A TB congênita ou perinatalmente adquirida é um problema clínico emergente nas áreas com elevada prevalência de HIV (93, 94). Um estudo realizado na África do Sul revelou que em crianças, a TB congênita ocorreu em 16% de recém-nascidos de mãe com TB bacteriologicamente comprovada, sem diferença entre as mães infectadas e não infectadas pelo HIV (95). Destes neonatos, 46% foram prematuros, 66% tiveram baixo peso ao nascer, e 49% tiveram atraso de crescimento intra-uterino; resultados similares aos obtidos em outro país africano, o Togo (94). Estes achados prenunciam a importância da TB neonatal nos países da África subsaariana onde a TB e o HIV são endemias.

4.2. O desafio diagnóstico

O diagnóstico de TB em pediatria representa um grande desafio diagnóstico pela inexistência de um padrão ouro que seja prático. O diagnóstico de TB em crianças infectadas pelo HIV, particularmente naquelas com imunodeficiência severa, é ainda mais complicado, do que em crianças não infectadas, uma vez que os sintomas e sinais de TB e AIDS têm sobreposição. A febre persistente, a perda de peso ou desnutrição, a linfadenopatia e a pneumonia são comuns a ambas as doenças (51, 53), tornando difícil o diagnóstico clínico, pela redução significativa da especificidade da abordagem diagnóstica com base nos sintomas. Por outro lado pode ocorrer a progressão rápida da doença, reduzindo consequentemente a sensibilidade da abordagem diagnóstica que enfatiza os sintomas crônicos e sem remissão espontânea (96).

Exemplo da dificuldade no diagnóstico da TB pediátrica em área endêmica de HIV foi observado no Malawi: de 110 crianças com suspeita de TB pulmonar, 71% eram infectadas pelo HIV. O diagnóstico de TB foi confirmado (por cultura ou baciloscopia) em 8 (7%) crianças, o diagnóstico de TB provável foi formulado 41 (37%) crianças, a pneumonia intersticial linfóide esteve presente em 10 (9%), o sarcoma de Kaposi em 3 (3%) e bronquiectasias em 5 (5%) das crianças, não tendo sido possível estabelecer o diagnóstico final em 43 (39%) das crianças (97).

A TB neonatal é um problema clínico emergente da TB pediátrica, para o qual os clínicos frequentemente não estão alertados, uma vez que os sintomas mimetizam pneumonia aguda, sepse ou são de todo inespecíficos (98). Pelo exposto, é importante que aqueles que cuidam da saúde das crianças em áreas endêmicas de HIV/AIDS e TB, incluam ambas as doenças no diagnóstico diferencial de pneumonia e sepse em neonatos e latentes.

Contribui para o problema do diagnóstico da TB pediátrica em crianças HIV positivas, a interpretação variável da radiografia de tórax, a fragilidade na interpretação do teste tuberculínico, a natureza paubacilar da doença, que condiciona a dificuldade em obter material para a bacteriologia, assim como a co-existência de desnutrição.

As crianças infectadas pelo HIV que vivem com adultos HIV estão mais provavelmente expostas a um caso índice no domicílio, sendo que nos países em desenvolvimento, contrariamente ao que acontece nos industrializados, a identificação do caso índice é pouco freqüente (99), o que torna frágil a história de contato com TB como elemento de diagnóstico.

Os adultos infectados pelo HIV têm frequentemente TB baciloscopia negativa e não obstante serem menos infecciosos, pois têm um risco de transmissão de apenas 20-40% do representado por aqueles com baciloscopia positiva, ainda constituem um risco significativo de transmissão. Como resultado os adultos com TB baciloscopia negativa frequentemente são mais tardiamente diagnosticados, aumentando o risco de transmissão às crianças no contato intradomiciliar. Outro aspecto relevante é que os adultos com baciloscopia negativa não contribuem para a incidência notificada de TB, na visão do DOTS, o que dificulta a busca ativa dos casos-índice da doença, que é essencial para a abordagem da TB pediátrica.

O papel do teste tuberculínico.

O teste tuberculínico (TT) tem visto a sua utilidade diminuída devido à elevada prevalência do HIV, à ampla cobertura da BCG e à desnutrição, que criam problemas na sua interpretação (100). Foi observado em crianças HIV positivas com TB bacteriologicamente confirmada que apenas 50% tiveram TT positivo (≥ 5 mm) (101, 102). Todavia, o TT mantém a sua utilidade inclusive em crianças HIV positivas e naquelas vacinadas com BCG especialmente quando é fortemente positivo (101).

Os testes com base no interferon.

A descoberta dos testes com base no interferon criou a expectativa de se ter conseguido o teste sensível para a infecção pelo MT e com capacidade de estabelecer ou refutar o diagnóstico de TB ativa especialmente em crianças infectadas pelo HIV. Todavia os exames com base no interferon gamma não permitem diferenciar entre TB latente e doença ativa em infectados e não infectados pelo HIV (103).

Estes testes medem a produção de interferon gamma pelas células T e apóiam-se no princípio de que as células T sensibilizadas produzem interferon gamma quando estimuladas por antígenos do MT. Os primeiros testes usavam derivado protéico purificado (PPD), que continha uma mistura de antígenos partilhados por muitas espécies de micobactérias (MT, *M. bovis*, micobactérias não tuberculosas (MNT)). Todavia os testes mais recentes usam antígenos específicos para o MT como o EAST-6

(iniciais em inglês de Early Secreted Antigenic Target-6) e o CFP-10 (iniciais em inglês de Culture Filtrate Protein-10), antígenos que não são partilhados pelas cepas de *Mycobacterium bovis* e pelas cepas comuns de MNT, como as do complexo *Mycobacterium avium* (104). Estas características tornam-nos, em tese, mais sensíveis para a detecção do MT, uma vez que não são influenciados pela vacinação por BCG e o são apenas raramente pelas MNT (105). Dois destes testes já são comercializados: o Quantiferon-TB Gold (Cellestis®, Valencia, CA) e o T-SPOT.TB, vulgo ELISPOT (Oxford Immunotec®, Abingdon, UK).

No geral estes testes têm revelado melhor sensibilidade e especificidade quando comparados com o TT tradicional (106), mas há relativamente pouca informação sobre o seu desempenho em crianças pequenas e em crianças infectadas pelo HIV.

Em crianças não infectadas pelo HIV no Reino Unido, o T-SPOT. TB mostrou melhor sensibilidade que o TT, para medir o grau de exposição ao MT, depois de uma epidemia de TB em escolas (107).

Um estudo realizado em crianças recrutadas por suspeita de TB na região rural de Kwazulu – Natal, África do Sul, revelou que a sensibilidade para o diagnóstico de TB (confirmada bacteriologicamente e altamente provável) do ELISPOT foi de 83%, significativamente maior que a do TT, que foi de 63% ($p < 0,01$) (108). O significado clínico destes resultados assume maior importância, quando observamos a sensibilidade obtida nos seguintes subgrupos de crianças: menores de 3 anos (85% vs, 51%), infectadas pelo HIV (73% vs 36%) e desnutridas (78% vs 44%). Neste mesmo estudo a combinação do ELISPOT e do TT melhorou a sensibilidade do diagnóstico para 91%.

Os testes com base no interferon demonstraram igualmente melhor desempenho que o TT no diagnóstico da infecção pelo MT em adultos infectados pelo HIV, independentemente do número de linfócitos T CD4⁺ (109).

As preocupações com os exames com base no interferon incluem, para além da sua incapacidade em distinguir entre infecção latente e doença ativa, na sua aplicabilidade em contextos de elevada prevalência de TB e HIV, no seu elevado custo e elaborada infra-estrutura, assim como no desconhecimento do seu desempenho nas formas extrapulmonares de TB. As pesquisas futuras devem clarificar o seu papel, na triagem de contactos e nas populações imigrantes em áreas não endêmicas; e nas regiões endêmicas devem avaliar, de forma mais consistente, a sua capacidade para detectar a infecção pelo MT em infectados pelo HIV (110). Acrescenta-se a estes tópicos de pesquisa, o seu papel no diagnóstico da TB extrapulmonar.

Estudo Radiológico

A interpretação das radiografias pulmonares é complicada pelas situações clínicas relacionadas com o HIV, tais como pneumonia intersticial linfóide, pneumonia bacteriana recorrente,

bronquiectasias, sarcoma de Kaposi pulmonar, pneumonia a *Pneumocystis jiroveci*, doença por *M. avium* e pneumonias a fungos (histoplasmose, candidíase, cryptococose) e linfomas pulmonares (111, 112). Subsidia a dificuldade na interpretação das radiografias a ocorrência de achados atípicos em idades pediátricas como as cavernas. Em neonatos micro-nódulos difusos têm sido observados na radiografia de tórax (113).

Exames bacteriológicos

A cultura em meio sólido (Lowenstein-Jensen) tem sido habitualmente usada para o isolamento e identificação do MT, com resultados às 6 semanas. Mais recentemente tem sido usada a cultura em meio líquido (BACTEC), na qual um corante indicador muda de cor com o crescimento das micobactérias, fornecendo resultados da cultura em 9 a 14 dias (114). Todavia os testes de sensibilidade requerem 3 semanas adicionais. O BACTEC mostrou ter melhor sensibilidade que o meio tradicional de Lowenstein-Jensen (115).

O isolamento do MT, padrão ouro para o diagnóstico de TB, ocorre em 28% a 40% das crianças com diagnóstico provável de TB, enquanto a baciloscopia é positiva em 7% a 15% de crianças com TB provável (21, 116-118).

Todavia o rendimento da bacteriologia em crianças depende da especificidade da doença intrapulmonar. Um estudo realizado na África do Sul foi observado um rendimento de 77.2% em crianças com doença intrapulmonar avançada, enquanto que naquelas crianças com adenopatia hilar não complicada, o rendimento foi apenas de 34.5%, com *odds ratio* de 6.3 (IC 95%: 3.2 – 12.8) (119). Este achado enfatiza o potencial valor das abordagens de diagnóstico com base na bacteriologia, especialmente em países endêmicos onde as crianças acorrem aos serviços frequentemente com doença avançada.

Outros exames de diagnóstico

Antígenos protéicos e não protéicos do MT têm sido estudados com o objetivo de serem usados nos exames de diagnóstico baseados na detecção de anticorpos. Todavia, a resposta da IgA, IgG e/ou IgM a esses antígenos revelaram sensibilidade variável (de 29% a 75%), pelo que não têm atualmente utilidade como teste confirmatório no diagnóstico da TB em crianças (120-124). O outro grande problema é a sensibilidade consideravelmente menor em pacientes co-infectados pelo HIV (125). Pelos problemas de acurácia os testes sorológicos não desempenham qualquer papel no diagnóstico da TB em crianças.

Os testes de diagnóstico baseados na amplificação de ácidos nucleicos, também chamados testes de amplificação direta, são assim designados porque amplificam regiões específicas dos ácidos

nucléicos do complexo MT. A técnica mais comumente utilizada é a reação em cadeia da polimerase (PCR - Protein Chain Reaction em inglês), que pode ser usada para o diagnóstico rápido de TB por identificação do DNA do MT em espécimes clínicos (expectoração, líquido pleural..), que foram negativas ao exame microscópico. Pode igualmente determinar se as micobacterias detectadas ao exame microscópico são espécies de MT ou MNT e identificar a presença de modificações genéticas conhecidas como associadas com a resistência aos agentes antimicobacterianos.

Os testes comercialmente disponíveis, não têm o seu desempenho avaliado em crianças co-infectadas (MT/HIV). Porém em crianças não infectadas as suas principais limitações referem-se à sua baixa especificidade (126). As evidências atualmente disponíveis não recomendam o seu uso como teste de rotina no diagnóstico da TB em crianças (110).

Pela importância das formas extrapulmonares de TB, estudos têm-se debruçado sobre o comportamento e desempenho dos exames de diagnóstico para as formas graves e para as formas mais frequentes de TB extrapulmonar. Foi observado que os achados histopatológicos na TB ganglionar em infectados pelo HIV são menos sensíveis e específicos, uma vez que a formação de granulomas diminui com a medida que decrescem os linfócitos T CD4⁺ (127).

A tomografia cerebral é difícil de interpretar nos infectados pelo HIV, uma vez que na meningite tuberculosa, é menos frequente a proeminência da base do cérebro ou granulomas, sendo mais comum o achado de uma hidrocefalia de tipo obstrutivo (128).

4.3. Os dilemas da terapêutica.

As interações medicamentosas

A maioria dos fármacos para TB e HIV é fabricada para adultos e têm, portanto, de ser manualmente fracionados pelos responsáveis das crianças, com todas as implicações para o efeito terapêutico, que a prática implica. Da mesma forma, a maioria dos estudos de farmacocinética dos fármacos anti-TB foram realizados em adultos, fazendo-se necessário a realização de estudos e a fabricação de fármacos especificamente para crianças.

As crianças que tomam fármacos anti-TB e anti-retrovirais têm uma enorme quantidade de fármacos para ingerir, alguns dos quais, como os anti-retrovirais, em duas a três tomadas diárias. Em consequência emergem os problemas relacionados com a adesão à medicação com insucesso terapêutico, para uma ou mais frequentemente para ambas as doenças. A OMS recomenda como estratégias para melhorar a adesão à medicação anti-TB em crianças a educação dos familiares e cuidadores, o tratamento gratuito, o uso de combinações fixas de drogas e o uso de cartões que atestem o cumprimento do tratamento (23).

Outros problemas de terapêutica que se colocam às crianças co-infectadas (TB e HIV), relacionam-se com a interação medicamentosa entre anti-bacilares e anti-retrovirais, assim como com a ocorrência da Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (IRIS - Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome em Inglês).

A IRIS é principalmente atribuída à melhoria da resposta imunológica, a despeito de uma reação de “hipersensibilidade” aos antígenos libertados pelos bacilos tuberculosos, poder igualmente contribuir para a sua ocorrência (129). O início da medicação anti-retroviral menos de dois meses depois de iniciada a medicação anti-TB, constitui o principal fator de risco para a ocorrência de IRIS. Esta é igualmente observada em doentes sob medicação anti-retroviral com TB não diagnosticada.

A IRIS é caracterizada pela exacerbação temporária dos sintomas, dos sinais, e dos achados radiológicos associados à TB, depois do início da terapêutica anti-retroviral. Os sintomas mimetizam um agravamento do quadro tuberculoso, objetivado por febre, perda de peso, dispnéia, e rápida progressão de adenopatias periféricas ou hilares (130). Os achados radiológicos incluem o desenvolvimento ou agravamento da lesão parenquimatosa pulmonar com a presença de nódulos pulmonares bilaterais, derrame pleural de pequeno volume ou ainda pela presença de linfadenopatia com necrose (131).

No início da medicação anti-retroviral, deve-se tomar em consideração que a Rifampicina (um anti-bacilar de primeira linha) é um indutor enzimático, que exerce a sua ação no sistema do citocromo P450, reduzindo as concentrações plasmáticas dos inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (NNRTI - Non nucleoside reverse transcriptase inhibitor em inglês), e dos inibidores das proteases (PI – Protease inhibitor em inglês) para níveis sub-terapêuticos (132). Isto recomenda que se ajuste a dose e tipo de fármacos, o que nem sempre é possível nos países de maior prevalência de co-infecção pela escassez de recursos. A redução dos níveis terapêuticos é de 22% para o Efavirenz e pode chegar aos 58% para a Nevirapina dentre os NNRTI (133); para os PI no geral exceto o Ritonavir a redução é de cerca de 75% (134).

Pelo risco de IRIS, pelos níveis sub-terapêuticos, e igualmente pelos efeitos colaterais dos anti-TB (principalmente a Rifampicina) semelhantes aos provocados pelos anti-retrovirais, alguns cuidados e regras devem ser observados em crianças que careçam de iniciar medicação para ambas as doenças. Se a criança ainda não tiver iniciado a medicação anti-retroviral é, de forma geral, recomendado iniciar a medicação anti-retroviral 2 a 8 semanas depois de iniciado o tratamento anti-TB ou, dependendo da situação clínica, completar o tratamento anti-TB e só depois dar início ao tratamento anti-retroviral (23).

Resistência aos anti-bacilares

A TB resistente a múltiplas drogas (MDR-TB: Multidrug Resistant Tuberculosis em inglês), definida como a resistência à Isoniazida e Rifampicina com ou sem resistência a outras drogas, é um problema crescente em todo o mundo, sendo responsável por mais de 4% dos novos casos de TB nos países em desenvolvimento (135). A incidência de resistência primária – a que ocorre em pacientes virgens de medicação anti-TB – é semelhante em crianças e adultos (136-138).

A apresentação frequentemente sutil, juntamente com a natureza paubacilar da TB em crianças torna a confirmação bacteriológica e, em consequência, os testes de sensibilidade difíceis, o que ajuda em parte a entender a escassez de estudos sobre resistência aos anti-TB em crianças, comparativamente aos existentes em adultos. Todavia, o padrão de resistência entre as crianças com TB tende a ser o espelho do padrão encontrado na mesma população. Os organismos resistentes detectados em crianças são habitualmente provenientes de adultos com elevadas cargas bacilares, fenômeno menos freqüente em adultos HIV positivos, que recebem tratamento inadequado ou são não aderentes à medicação.

A TB resistente às drogas em crianças resulta quase exclusivamente de transmissão recente (139), sendo, portanto a monitoração do padrão de resistência aos anti-bacilares em crianças com TB comprovada por cultura, uma medida rigorosa da transmissão de TB resistente às drogas numa dada comunidade. Uma coorte realizada na África do Sul (140) com crianças menores de 5 anos de idade, que habitavam com adultos com TB pulmonar MDR, demonstrou que 24% delas desenvolveram doença, enquanto 54% delas foram infectadas nos 30 meses de acompanhamento.

Dois inquéritos realizados num mesmo hospital na África do Sul, um estritamente hospitalar (1994 – 1998) e outro incluindo elementos da comunidade (2003 – 2005) (141), revelaram não haver diferença no padrão de resistência entre crianças infectadas e não infectadas pelo HIV, à semelhança do que ocorre em adultos na África e na Ásia (142). A inclusão de crianças da comunidade no inquérito do período de 2003 a 2005, permitiu minimizar o vies de seleção inerente aos estudos hospitalares de resistência aos anti-bacilares: a maior gravidade dos pacientes e o tratamento anterior com anti-bacilares.

Schaaf *et al.* demonstraram que, em crianças, o atraso em iniciar tratamento apropriado depois do diagnóstico de TB MDR teve como mediana 2 dias se o caso fonte de TB MDR foi levado em consideração, 246 dias se o padrão de sensibilidade às drogas do caso fonte não foi considerado, e 283 dias se não encontrado o caso fonte (143), situação mais comum nos países em desenvolvimento (99). O atraso no diagnóstico e instituição da terapêutica adequada tem por um lado, um impacto negativo na morbimortalidade da TB pediátrica (144), e por outro não permite a interrupção da cadeia de transmissão pela não identificação do caso fonte, que continua a disseminar a doença.

4.4. A vacina Bacille Calmette-Guérin (BCG)

Os dados do problema.

A vacina Bacille Calmette-Guérin (BCG) é das vacinas há mais tempo em uso em seres humanos, sendo atualmente utilizada em mais de 167 países (145), com mais de 3 bilhões de doses aplicadas nos últimos 80 anos (146). A despeito de ser a vacina mais amplamente usada, a segurança no seu uso e o efeito protetor contra a TB continuam a ser debatidos. O efeito protetor tem sido variável nos diferentes cenários: nenhum efeito na Índia (147), 14% no sul dos Estados Unidos (148) e próximo dos 80% na Grã Bretanha (149, 150).

Várias explicações têm sido formuladas na tentativa de explicar a variabilidade do efeito protetor observado nos diferentes cenários, que vão desde o manuseamento e administração inadequadas, até à exposição às MNT, passando por baixa imunogenicidade da vacina, concomitância com desnutrição e outras doenças infecciosas, assim como resposta imunológica diminuída à vacina determinada por fatores genéticos (151, 152).

A explicação mais amplamente aceita, para a ausência de efeito protetor contra a TB observada nas regiões situadas até a 30° de latitude do Equador tem como eixo central a maior exposição às MNT (152-155). Esta exposição agiria fundamentalmente por duas vias: por um lado impedindo, por destruição, a multiplicação da BCG, que ocorre após sua administração e que é um pré-requisito para indução de imunidade (156, 157); e por outro pela indução de uma imunidade, “natural” semelhante à conferida pelo BCG.

A BCG nas crianças HIV

A co-infecção HIV / TB colocou questões acrescidas à vacina BCG, a saber: a) as crianças que recebem vacina BCG, uma vacina viva atenuada, têm maior risco de desenvolver complicações da vacina do que as crianças não infectadas pelo HIV? ; b) a administração da vacina BCG acelera a progressão para AIDS? ; c) a efetividade da vacina será prejudicada pela eventual imunodeficiência desses doentes?

No que se refere às complicações da vacina, o risco depende da idade da criança e da sua competência imunológica. Estudos realizados no Zaire, Haiti e Ruanda, não revelaram risco acrescido de adenite em crianças infectadas pelo HIV comparativamente às não infectadas (158-160). A complicação mais grave da imunização em crianças infectadas pelo HIV, a infecção disseminada pelo BCG, tem sido descrita e é mais frequente em crianças menores de 2 anos de idade (120, 161). Todavia estudos de coorte em crianças africanas (160, 162), não revelaram tal complicação,

possivelmente por ser uma situação clínica indistinguível da fase terminal da AIDS e, nestes estudos, não terem sido realizadas hemoculturas que poderiam detectá-la.

Em estudo recente, realizado na África do Sul, com recurso à cultura para micobactérias, Hesselning *et al.*, observaram em estudo envolvendo 108 crianças HIV positivas vacinadas ao nascimento com BCG (cepa Danish), 17 casos confirmados de doença micobacteriana devida ao BCG, seis dos quais sob a forma de doença disseminada (163). Estribada neste achado e nos achados semelhantes obtidos por Fallo *et al.* (164), na Argentina, a OMS em Abril de 2007 reviu as indicações para vacinação em crianças expostas e infectadas pelo HIV. A OMS doravante não recomenda a vacinação pelo BCG: 1) a crianças infectadas, independentemente de terem ou não sintomas; 2) a crianças cujo status de infecção pelo HIV é desconhecido, mas apresentam sinais ou sintomas sugestivos de infecção (165). A aplicação prática destas recomendações não está isenta de constrangimentos, pelo elevado percentual de gestantes que desconhecem o seu estado sorológico, pelos sintomas da AIDS que mimetizam outras doenças frequentes nos trópicos e pelo fato de os sintomas da AIDS em crianças serem manifestos a partir dos 3 meses de vida.

Responder à questão se a BCG induz a progressão da AIDS, não é fácil com os dados atualmente disponíveis. É sabido que a imunização em geral pode causar a ativação e proliferação das células T, libertação de citocinas e aumento na replicação do HIV-1 com conseqüente deterioração da função imunológica (166). Estudo realizado em macacos revelou que a ativação prolongada de células T durante a co-infecção crônica com BCG esteve correlacionada com o aumento da carga viral e declínio dos linfócitos T CD4⁺ e com a evolução mais rápida para AIDS e indução de doença que mimetizava a TB (167). As implicações destes achados para os humanos ainda não foram, por inteiro, esclarecidas, não obstante as recomendações recentes da OMS, sobre a vacinação pelo BCG, incluïrem estes achados dentre os fatores de ponderação.

O efeito protetor do BCG em infectados pelo HIV, ainda não é um assunto clarificado pela escassez de estudos. Foi realizado na Colômbia (Cali e Medellín), um estudo caso-controle, com o objetivo de avaliar o efeito protetor da vacina BCG em adultos e o quanto a infecção pelo HIV modificava o efeito da BCG (168). Foram incluídos 88 casos e 88 controles e não obstante o efeito protetor contra todas as formas de TB ter sido de 22%, não foi observada diferença estatisticamente significativa (OR= 0,78; IC 95: 0,48-1,26). Neste estudo como limitação metodológica é de destacar a não explicitação dos critérios para dimensionar o tamanho mínimo de amostra. Outros estudos realizados em adultos infectados pelo HIV vacinados com BCG na infância, não mostraram um efeito protetor contra TB (42, 169).

Os estudos em crianças sobre o efeito protetor à semelhança do que acontece em adultos são escassos. Na Zâmbia um estudo de base hospitalar, tipo caso-controle (116 casos e 154 controles),

não identificou efeito protetor da BCG contra a TB em crianças infectadas pelo HIV: OR=1,0 IC95%: 0,2-4,6 (170). Contudo a amplitude do IC da OR deste estudo indicia escassez de poder, para detectar o efeito protetor.

Pelo exposto, os dados atualmente disponíveis, pela escassez, não permitem conclusões consistentes sobre o efeito protetor da BCG em adultos e crianças infectadas pelo HIV (171).

V - CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desafio representado pela co-infecção TB/HIV é gigantesco. A infecção pelo HIV colocou desafios acrescidos à TB, em termos diagnósticos, clínicos, terapêuticos e prognósticos, com um impacto profundo na epidemiologia de ambas as doenças. Para o seu controle os programas e serviços para ambas as doenças devem estar em perfeita articulação.

A otimização dos recursos terapêuticos e dos meios de diagnóstico, especialmente voltados para a TB pediátrica em crianças co-infectadas, faz-se necessária, para que a TB pediátrica deixe de ser, em definitivo, uma doença negligenciada.

O reconhecimento da crescente importância da TB pediátrica, o progresso no desenvolvimento de novas estratégias de diagnóstico e prevenção, acompanhadas de maior afetação de fundos para a pesquisa nessas áreas, assim como o maior compromisso das instituições nacionais e internacionais, públicas e privadas são sinais encorajadores.

REFERÊNCIAS

1. Murray JF. Tuberculosis and HIV infection: a global perspective. *Respiration* 1998;65:335-342.
2. World Health Organization. Global tuberculosis control:WHO report 2001. Geneva: World Health Organization; 2001.
3. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003;163(9):1009-1021.
4. Dye C. Global epidemiology of tuberculosis. *Lancet* 2006;367(9514):938-940.
5. World Health Organization. Global tuberculosis control - surveillance, planning, and financing. Geneva: World Health Organization; 2006.
6. World Health Organization.. Global Tuberculosis Control report: WHO; 2000. Report No.: 2000.275.
7. World Health Organization.. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report WHO/HTM/TB/2005.349. Geneva: World Health Organization; 2005.
8. Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. *Tubercle* 1991;72(1):1-6.
9. Raviglione MC, Snider DE, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA* 1995;273(3):220-226.
10. Starke JR. Childhood tuberculosis: ending the neglect. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(5):373 - 374.
11. Migliori GB, Raviglione MC. Population surveillance and prevention strategies for tuberculosis. *Ann Nestlé* 1997;55:24-34.
12. Jereb JA, Kelly GD, Porterfield DS. The epidemiology of tuberculosis in Children. *Semin Pediatr Infect Dis* 1993;4:220-231.
13. Styblo K. Global scenario. In: Vimlesh S, Kabra SK, editors. *Essentials of Tuberculosis in Children*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2001. p. 9 -18.
14. Nelson LJ, Wells CD. Global epidemiology of childhood tuberculosis. *Int J Tub Lung Dis* 2004;8(5):636 - 647.
15. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. Geneva: World Health Organization; 2003.

16. Murray JF. Cursed duet: HIV infection and tuberculosis. *Respiration* 1990;57:210.
17. Donald PR. Childhood tuberculosis: out of control? *Curr Opin Pulm Med* 2002;8:178-182.
18. Khan EA, Starke JR. Diagnosis of tuberculosis in children: increased need for better methods. *Emerg Infect Dis* 1995;1:115 - 123.
19. Beyers N, Gie RP, Zietsman HL, Kunneke M, Hauman J, Tatley M, et al. The use of a geographical information system (GIS) to evaluate the distribution of tuberculosis in a high-incidence community. *S Afr Med J* 1996;86(1):40 - 44.
20. Tuberculosis Research Centre C, Chennai, India. Trends in the prevalence and incidence of tuberculosis in South India. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5(2):142 - 157.
21. Starke JR. Pediatric tuberculosis: time for a new approach. *Tuberculosis* 2003;83:208 -212.
22. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Ravigliione MC. Consensus Statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA* 1999;282(7):677-686.
23. World Health Organization. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children.WHO/HTM/TB/2006.362. Geneva: World Health Organization.; 2006.
24. Leonard MK, Larsen N, Drechsler H, Blumberg H, Lennox JL, Arrellano M, et al. Increased survival of persons with tuberculosis and human immunodeficiency virus infection, 1991--2000. *Clin Infect Dis* 2002;34(7):1002-1007.
25. Batungwanayo J, Taelman H, Lucas S, Bogaerts J, Alard D, Kagame A, et al. Pulmonary disease associated with the human immunodeficiency virus in Kigali, Rwanda: a fiberoptic bronchoscopic study of 111 cases of undetermined etiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(6):1591-1596.
26. Abouya YL, Beaumel A, Lucas S, Dago-Akribi A, Coulibaly G, N'Dhatz M, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: an uncommon cause of death in African patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(3):617-620.
27. Grant AD, Sidibe K, Domoua K, Bonard D, Sylla-Koko F, Dosso M, et al. Spectrum of disease among HIV-infected adults hospitalized in a respiratory medicine unit in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Int J. Tuberc Lung Dis* 1998;2(11):926-934.
28. Lucas SB, Hounnou A, Peacock C, Beaumel A, Djomand G, N'Gbichi JM, et al. The mortality and pathology of HIV infection in a West African city. *AIDS* 1993;7(12):1569-1579.

29. DeCock KM, Gnaore E, Adjorlolo G, Braun MM, Lafontaine MF, Yesso G, et al. Risk of tuberculosis in patients with HIV-1 and HIV-2 infections in Abidjan, Ivory Coast. *BMJ* 1991;302(6775):496 - 499.
30. Kamanfu G, Mlika-Cabanne N, Girard PM, Nimubona S, Mpizi B, Cishako A, et al. Pulmonary complications of human immunodeficiency virus infection in Bujumbura, Burundi. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(3):658 - 663.
31. Selwyn PA, Hartel D, Wasserman W, Drucker E. Impact of the AIDS epidemic on mortality and mortality among intravenous drug users in New York City methadone maintenance program. *Am J Public Health* 1989;79(10):1358- 1362.
32. Rieder HL, Cauthen CM, Comstock GW, Snider DE, Jr. Epidemiology of tuberculosis in the United States. *Epidemiol Rev* 1989;11:79-98.
33. Daley CL, Small PM, Schecter GF, Schoolnik GK, McAdam RA, Jacobs WR, et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with human immunodeficiency virus: an analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. *N Eng J Med* 1992;326(4):231-235.
34. Di Perri G, Cruciani M, Danzi MC, et al. Nosocomial epidemic of active tuberculosis among HIV-infected patients. *Lancet* 1989;2(8678-8679):1502-1504.
35. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with HIV. *N Engl J Med* 1989;320(9):545-550.
36. Korenromp EL, Scano F, Williams BG, Dye C, Nunn P. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampicin-based treatment: an analytical review. *Clin Infect Dis* 2003;37:101 - 112.
37. Small PM, Shafer RW, Hopewell PC, Singh SP, Murphy MJ, Desmond E ea. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1993;328:1137 - 1144.
38. Elliott AM, Halwiindi B, Hayes R, Luo N, Mwinga AG, Tembo G, et al. The impact of human immunodeficiency virus on mortality of patients treated for tuberculosis in a cohort study in Zambia. *J Trop Med Hyg* 1995;89(1):78 - 82.
39. Stanford JL, Grange JM, Pozniak A. Is Africa lost? *Lancet* 1991;31(338):557 - 558.
40. De Cock KM, Soro B, Coulibaly IM, Lucas SB. Tuberculosis and HIV infection in sub-Saharan Africa. *JAMA* 1992;268(12):1581-1587.
41. Raviglione MC, Harries AD, Msiska R, Wilkinson D, Nunn P. Tuberculosis and HIV: current status in Africa. *AIDS* 1997(Suppl. 11):S115-S123.

42. Allen S, Batungwanayo J, Kerlikowske K, Lifson AR, Wolf W, Granich R, et al. Two year incidence of tuberculosis in cohorts of HIV-infected and uninfected urban Rwandan women. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(6):1439-1444.
43. Eriki PP, Okwera A, Aisu T, Morrissey AB, Ellner JJ, Daniel TM. The influence of human immunodeficiency virus infection on tuberculosis in Kampala, Uganda. *Am Rev Respir Dis* 1991;143(1):185-187.
44. Elliott AM, Luo N, embo G, Alwiindi B, Steenbergen G, Achiels L, et al. Impact of HIV on tuberculosis in Zambia: a cross-sectional study. *BMJ* 1990;301(6749):412-415.
45. Derrick SC, Steven C, Repique C, Snoy P, Yang AL, Morris S. Immunization with a DNA vaccine cocktail protects mice lacking CD4 cells against an aerogenic infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun* 2004;72(3):1685-1692.
46. Bobossi-Serengbe G, Tembeti PJ, Mobima T, Yango F, Kassa-Kelembho E. Co-infection tuberculose et virus de l'immunodéficience humaine chez les enfants hospitalisés in Bangui (République Centrafricaine). *Arch Pediatr* 2005;12(8):1215-1220.
47. Marais BJ, Graham SM, Cotton MF, Beyers N. Diagnostic and management challenges of childhood TB in the era of HIV. *J Infect Dis* 2007;196(Suppl 1):S76 - S85.
48. Jeena PM, Pillay P, Pillay T, Coovadia HM. Impact of HIV-1 co-infection on presentation and hospital-related mortality in children with culture proven pulmonary tuberculosis in Durban, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(8):672-678.
49. Coovadia HM, Jeena P, Wilkinson D. Childhood human immunodeficiency virus and tuberculosis co-infections: reconciling conflicting evidence. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(10):844-851.
50. Madhi SA, Huebner RE, Doedens L, Aduc T, Wesley D, Cooper PA. HIV-1 co-infection in children hospitalised with tuberculosis in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:448 - 454.
51. Luo C, Chintu C, Bhat G, Raviglione M, Diwan VZA, DuPont HL. Human immunodeficiency virus type-1 infection in Zambian children with tuberculosis: changing seroprevalence and evaluation of a thioacetazone-free regimen. *Tuber Lung Dis* 1994;75(2):110-115.
52. Chintu C, Luo C, Bhat GJ, Dupont HL, Mwansa-Salamu P, Kabila M, et al. Impact of human immunodeficiency virus type-1 on common pediatric illnesses in Zambia. *J Trop Pediatr* 1995;41(6):348 - 353.
53. Chintu C, Bhat GJ, Luo C, Raviglione M, Diwan M, Dupont HL, et al. Seroprevalence of human immunodeficiency virus type 1 in Zambian children with tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12(6):499 - 504.
54. Muganga N, Nkuadiolandu A, Mashoko LM. Clinical Manifestation of AIDS in children in Kinshasa. *Pediatrics* 1991;46:825 - 829.

55. Merchant RH, Oswal JS, Bhagwat RV, Karkare J. Clinical profile of HIV infection. *Indian Pediatr* 2001;38:239 - 246.
56. Palme IB, Gudetta B, Bruchfeld J, Muhe L, Giesecke J. Impact of human immunodeficiency virus-1 infection on clinical presentation, treatment outcome and survival in a cohort of Ethiopian children with tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(11):1053-1061.
57. Beutler B, Cerami A. The common mediator of shock, cachexia, and tumor necrosis. *Adv Immunol* 1988;42:213 - 231.
58. Schluger NW, Rom WN. The host immune response to tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:679 - 691.
59. Lin Y, Zhang M, Hofman FM, Gong J, Barnes PF. Absence of a prominent Th2 cytokine response in human tuberculosis. *Infect Immun* 1996;64:1351 - 1356.
60. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1999;340(5):367-373.
61. Jones BE, Young SM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(5):1292 - 1297.
62. Ottenhoff TH, Kumararatne D, Casanova JL. Novel human immunodeficiencies reveal the essential role of type-I cytokines in immunity to intracellular bacteria. *Immunol Today* 1998;19(11):491-494.
63. Zhang M, Gong J, Iyer DV, Jones BE, Modlin RL, Barnes PF. T cell cytokine responses in persons with tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. *J Clin Invest* 1994;94(6):2435 - 2442.
64. Goletti D, Weissman D, Jackson RW, Graham NM, Vlahov D, Klein RS, et al. Effect of *Mycobacterium tuberculosis* on HIV replication. Role of immune activation. *J Immunol* 1996;157(3):1271-1278.
65. Nakata K, Rom WN, Honda Y, Condos R, Kanegasaki S, Cao YWM. *Mycobacterium tuberculosis* enhances human immunodeficiency virus-1 replication in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(3):996-1003.
66. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. New concepts in the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1993;328(5):327-335.
67. Mukadi YB, De Cock KM. Special challenges of tuberculosis in HIVinfected children. *Ann Nestle* 1997;55:34 - 41.

68. Kenyon TA, Creek T, Laserson K, Makhoa M, Chimidza M, Mwasekaga M, et al. Risk factors for transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from HIV-infected tuberculosis patients, Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(10):843 - 850.
69. Monasch R, Boerma JT. Orphanhood and childcare patterns in sub-Saharan Africa: an analysis of national surveys from 40 countries. *AIDS* 2004;18(Suppl 2):S55-S65.
70. Sudre P, Hirschel B, Toscani L, Ledergerber B, Rieder HL. Risk factors for tuberculosis among HIV-infected patients in Switzerland. Swiss HIV cohort study. *Eur Respir J* 1996;9(2):279-283.
71. Nunn PP, Elliott AM, McAdam KP. Impact of human immunodeficiency virus on tuberculosis in developing countries. *Thorax* 1994;49(5):511 - 518.
72. Ackah AN, Coulibaly D, Digebe H, Diallo K, Vetter KM, Coulibaly IM, et al. Response to treatment, mortality, and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Lancet* 1995;345(8950):607 - 610.
73. Shafer RW, Bloch AB, Larkin C, Vasudavan V, Seligman S, Dehovitz JD, et al. Predictors of survival in HIV-infected tuberculosis patients. *AIDS* 1996;10(3):269-272.
74. Liberato IR, Albuquerque MF, Campelo AR, Melo HR. Characteristics of pulmonary tuberculosis in HIV seropositive and seronegative patients in a Northeastern region of Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004;37(1):46-50.
75. Shahab T, S. ZM, Malik MA, Malik A, Afzal K. Prevalence of human immunodeficiency virus infection in children with tuberculosis. *Indian Pediatr* 2004;41(6):595-599.
76. World Health Organization. Consultation on human immunodeficiency virus (HIV) and routine childhood immunization. *Wkly Epidemiol Rec* 1987;62:297 -299.
77. World Health Organization. Joint WHO/UNICEF statement on early immunization for HIV-infected children. *Wkly Epidemiol Rec* 1989;69:48 -58.
78. Elender F, Bentham G, Langford I. Tuberculosis mortality in England and Wales during 1982-1992: Its association with poverty, ethnicity and AIDS. *Soc Sci Med* 1998;46:673 - 681.
79. Tocque K, Doherty MJ, Bellis MA, Spence DP, Williams CS, Davies PD. Tuberculosis notifications in England: the relative effects of deprivation and immigration. *Int J Tub Lung Dis* 1998;2(213- 218).
80. Mangtani P, Jolley DJ, Watson JM, Rodrigues LC. Socioeconomic deprivation and notification rates for tuberculosis in London during 1982-91. *BMJ* 1995;310:963 - 966.
81. Gupta D, Das K, Balamughesh T, Aggarwal AN, Jindal SK. Role of socio-economic factors in tuberculosis prevalence. *Indian J Tuberc* 2004;51:27-31.

82. von Reyn CF. Routine Childhood Bacille Calmette Guérin Immunization and HIV Infection. *Clin Infect Dis* 2006;42(4):559-561.
83. Swaminathan S, Ramachandran R, Baskaran G, Paramasivan CN, Ramanathan U, Venkatesan P, et al. Risk of development of tuberculosis of HIV infected patients. *Int J Tuber Lung Dis* 2000;4(9):839-844.
84. Bai SS, Devi LR. Clinical spectrum of tuberculosis in BCG vaccinated children. *Indian Pediatr* 2002;39(5):458 -462.
85. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Starke JJ, et al. The natural history of disease of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of the prechemotherapy literature. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(4):392 -402.
86. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Starke JR, Hesselning AC, Donald PR, et al. A proposed radiological classification of childhood intra-thoracic tuberculosis. *Pediatr Radiol* 2004;34(11):886.
87. Cruz AT, Starke JR. Clinical manifestations of tuberculosis in children. *Paediatric Respiratory Reviews* 2007;8(2):107 - 117.
88. Hesselning AC, Westra AE, Werschull H, Donald PR, Beyers N, Hussey GD, et al. Outcome of HIV-infected children with culture-confirmed tuberculosis. *Arch Dis Child* 2005;90(11):1171 - 1174.
89. Marais BJ, Donald PR, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N. Diversity of disease manifestations in childhood pulmonary tuberculosis. *Ann Trop Paediatr* 2005;25(2):79 - 86.
90. Mukadi YD, Wiktor SZ, Coulibaly IM, Coulibaly D, Mbengue A, Folquet AM, et al. Impact of HIV infection on the development, clinical presentation, and outcome of tuberculosis among children in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS* 1997;11(9):1151-1158.
91. Graham SM, Coulter JBS, Gilks CF. Pulmonary disease in HIV-infected African children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5(1):12-23.
92. Starke JR. Tuberculosis. In: Jenson HB, Baltimore RS, editors. *Pediatric infectious diseases: principles and practices*. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 396 - 419.
93. Adhikari M, Pillay T, Pillay DG. Tuberculosis in the newborn: an emerging disease. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16(12):1108 - 1112.
94. Balaka B, Bakonde B, Douty K, Matey K, Azoumah D, Agbèrè D, et al. Tuberculosis in the newborn: recon in areas with high endemic HIV infection. *Med Trop (Mars)* 2004;64(4):367 - 371.

95. Pillay T, Sturm AW, Khan M, Adhikari M, Moodley J, Connolly C, et al. Vertical transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in KwaZulu Natal. Impact of HIV-1 co-infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(1):59 - 69.
96. Marais BJ, Gie RP, Hesselning AC, Schaaf HS, Lombard C, Enarson DA, et al. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in Children. *Pediatrics* 2006;118(5):1350 - 1359.
97. Kiwanuka J, Graham SM, Coulter JBS, Gondwe JS, Chilewani N, Carty H, et al. Diagnosis of pulmonary tuberculosis in children in an HIV-endemic area, Malawi. *Ann Trop Paediatr* 2001;21(1):5-14.
98. Chintu C. Tuberculosis and human immunodeficiency virus co-infection in children: management challenges. *Paediatr Respir Review* 2007;8(2):142- 147.
99. Mandalakas AM, Starke JR. Current concepts of childhood tuberculosis. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005;16(2):93 - 104.
100. Rennert WP, Kilner D, Hale M, Stevens G, Stevens W, Crewe- Brown H. Tuberculosis in children dying with HIV-related lung disease: clinical-pathological correlations. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(9):806 -813.
101. Schaaf HS, Geldenhuys A, Gie RP, Cotton MF. Culture-positive tuberculosis in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(7):599 - 604.
102. Madhi SA, Gray G, Huebner RE, Sherman G, McKinnon D, Pettifor JM. Correlation between CD4+ lymphocyte counts, concurrent antigen skin test and tuberculin skin test reactivity in human immunodeficiency virus type 1-infected and uninfected children with tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(9):800 - 805.
103. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. *Am J Resp Crit Care Med* 2006;173(10):1078 - 1090.
104. Soysal A, Millington KA, Bakir M, Dosanjh D, Aslan Y, Deeks JJ, et al. Effect of BCG vaccination on risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study. *Lancet* 2005;366(9495):1443 - 1451.
105. Pai M, Riley LW, Colford JM. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004;4(12):761 - 776.
106. Nahid P, Pai M, Hopewell PC. Advances in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3(1):103 - 110.

107. Ewer K, Deeks J, Alvarez L, Bryant G, Waller S, Andersen P, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 2003;361(9634):1168 - 1173.
108. Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K, Deeks J, Pathan AA, Lalvani A. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cellbased assay: a prospective cohort study. *Lancet* 2004;364(9452):2196 - 2203.
109. Dheda K, Lalvani A, Miller RF, Scott G, Booth H, Johnson MA, et al. Performance of a T-cell-based diagnostic test for tuberculosis infection in HIV-infected individuals is independent of CD4 cell count. *AIDS* 2005;19(17):2030 - 2041.
110. Marais BJ, Pai M. New approaches and emerging technologies in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Paediatr Respir Review* 2007;8(2):124 - 133.
111. Pérez Mato S, van Dyke RB. Pulmonary infections in children with HIV infection. *Semin Respir Infect* 2002;17(1):33 - 46.
112. Graham SM, Gibb DM. HIV disease and respiratory infection in children. *Br Med Bull* 2002;61(1):133 - 150.
113. Vilarinho LC. Congenital tuberculosis: a case report. *Braz J Infect Dis* 2006;10(5):360 - 370.
114. Venkataraman P, Herbert D, Paramasivan CN. Evaluation of the BACTEC radiometric method in the early diagnosis of tuberculosis. *Indian J Med Res* 1998;108:120 - 127.
115. Gray JW. Childhood tuberculosis and its early diagnosis. *Clin Biochem* 2004;37:450 - 455.
116. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, G. H. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet* 2005;365(9454):130 - 134.
117. Lloyd AV. Bacteriological diagnosis of tuberculosis in children. A comparative study of gastric lavage and laryngeal swab methods. *East Afr Med J* 1968;45(3):140 - 143.
118. Davidson RN. Childhood tuberculosis: problems ahead. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg* 2000;94(1):5 - 6.
119. Marais BJ, Hesselning AC, Gie RP, Schaaf HS, Enarson DA, Beyers N. The Bacteriologic Yield in Children with Intrathoracic Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2006;42(8):69-71.
120. Talbot EA, Perkins MD, Silva SFM, Frothingham R. Disseminated bacille Calmette-Guérin disease after vaccination: case report and review. *Clin Infec Dis* 1997;24(6):1139-1146.

121. Gupta S, Bhatia R, Datta KK. Serological diagnosis of childhood tuberculosis by estimation of mycobacterial antigen 60-specific immunoglobulins in the serum. *Tuber Lung Dis* 1997;78(1):21 - 27.
122. Swaminathan S, Umadevi P, Shantha S, Radhakrishnan A, Datta M. Sero diagnosis of tuberculosis in children using two ELISA kits. *Indian J. Pediatr* 1999;66(6):837 - 842.
123. Imaz MS, Comini MA, Zerbini E, Sequeira MD, Spoletti MJ, Etchart AA, et al. Evaluation of the diagnostic value of measuring IgG, IgM and IgA antibodies to the recombinant 16-kilodalton antigen of *Mycobacterium tuberculosis* in childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5(11):1036 - 1043.
124. Julian E, Matas L, Perez A, Alcaide J, Laneelle MA, Luquin M. Serodiagnosis of tuberculosis: comparison of immunoglobulin A (IgA) response to sulfolipid I with IgG and IgM responses to 2,3-diacyltrehalose, 2,3,6-triacyltrehalose, and cord factor antigens. *J. Clin. Microbiol.* 2002;40(10):3782 - 3788.
125. Perkins MD, Conde MB, Martins M, Kritski AL. Serologic diagnosis of tuberculosis using a simple commercial multiantigen assay. *Chest* 2003;123(1):107 - 112.
126. Gómez-Pastrana D. Tuberculosis in children—is PCR the diagnostic solution? *Clin Microbiol Infect* 2002;8(9):541 - 544.
127. Cegielski JP, Devlin BH, Morris AJ, Kitinya JN, Pulipaka UP, Lema LE, et al. Comparison of PCR, culture, and histopathology for diagnosis of tuberculous pericarditis. *J Clin Microbiol* 1997;35(12):3254 - 3257.
128. van der Weert EM, Hartgers NM, Schaaf HS, Eley BS, Pitcher RD, Wieselthaler NA, et al. Comparison of diagnostic criteria of tuberculous meningitis in Human Immunodeficiency Virus-infected and uninfected children. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(1):65-69.
129. Marais BJ, Obihara CC, Warren RM, Schaaf HS, Gie RP, Donald PR. The burden of childhood tuberculosis: a public health perspective. *Int J Tuberc lung Dis* 2005;9(12):1305 - 1313.
130. Lawn SD, Bekker L-G, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005;5(6):361-373.
131. Rajeswaran G, Becker JL, Michailidis C, Pozniak AL, Padley SPG. The radiology of IRIS (immune reconstitution inflammatory syndrome) in patients with mycobacterial tuberculosis and HIV coinfection: appearances in 11 patients. *Clin Radiol* 2006;61(10):833 - 843.
132. Centers for Disease Control Prevention C. Updated guideline for the use of rifabutin or rifampicin for the treatment and prevention of TB among HIV-infected patients taking PI or NNRTI. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;49:97.

133. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for HIV STD and TB Prevention, Division Tuberculosis Elimination. Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis. 2007.
134. Burman WJ, Jones BE. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(1):7 - 12.
135. World Health Organization. Anti-Tuberculosis Drug Resistance in the World: 3rd Report. Geneva: World Health Organization; 2004.
136. Schaaf HS, Gie RP, Beyers N, Sirgel FA, de Klerk PJ, Donald PR. Primary drug-resistant tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4(12):1149 - 1155.
137. Kassa-Kelembho E, Bobossi-Serengbe G, Takeng EC, Nambea-Koisso TB, Yapou F, Talarmin A. Surveillance of drug-resistant childhood tuberculosis in Bangui, Central African Republic. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(5):574 - 578.
138. Sun SJ, Bennett DE, Flood J, Loeffler AM, kammerer S, Ellis BA. Identifying the sources of tuberculosis in young children: a multistate investigation. *Emerg Infect Dis* 2002;8(11):1216 - 1223.
139. Schaaf HS, Marais BJ, Hesselning AC, Gie RP, Beyers N, Donald PR. Childhood drug resistant tuberculosis in the western Cape province of South Africa. *Acta Paediatr* 2006;95(5):523 - 528.
140. Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesselning PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics* 2002;109(5):765 - 771.
141. Schaaf HS. Drug-resistant tuberculosis in children. *SAMJ* 2007;97(10):995 - 997.
142. Espinal MA, Laserson K, Camacho M, Fusheng Z, Kim SJ, Tlali E, et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5(10):887 - 893.
143. Schaaf HS, Shean K, Donald PR. Culture confirmed multidrug resistant tuberculosis: diagnostic delay, clinical features, and outcome. *Arch Dis Child* 2003;88(12):1106 - 1111.
144. Beyers N, Gie RP, Schaaf HS, van Zyl S, Nel ED, Talent JM, et al. Delay in the diagnosis, notification and initiation of treatment and compliance in children with tuberculosis. *Tuberc Lung Dis* 1994;75(4):260 - 265.
145. Lockman S, Tappero JW, Kenyon TA, Rumisha D, Huebner RE, Binkin NJ. Tuberculin reactivity in a pediatric population with high BCG vaccination coverage. *Int J Tuber Lung Dis* 1999;3(1):23-30.
146. Griffin FT, Chinn DN, Rodgers CR, Mackintosh SCG. Optimal models to evaluate the protective efficacy of tuberculosis vaccines. *Tuberculosis* 2001;81(1):133-139.

147. Baily GV. Tuberculosis prevention Trial, Madras. *Indian J Med Res* 1980(Suppl 72):S1 - S74.
148. Comstock GW, Palmer CE. Long term results of BCG vaccination in the Southern United States. *Am Rev Respir Dis* 1966(93):171-183.
149. Curtis HM, Leck I, Bamford FN. Incidence of childhood tuberculosis after neonatal BCG vaccination. *Lancet* 1984;2(1):145-148.
150. Hart PD, Sutherland I. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. *BMJ* 1977;2(6082):293-295.
151. Smith D, Wiegshauss E, Balasubramanian V. An Analysis of Some Hypotheses Related to the Chingelput Bacille Calmette-Guérin Trial. *Clin Infect Dis* 2000;31(Suppl 3):S77 - S80.
152. Fine PEM. Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity. *Lancet* 1995;18(346):1339 - 1345.
153. Palmer CE, Long MW. Effects of infection with atypical mycobacteria on BCG vaccination and tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1966;94(4):553 - 568.
154. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *JAMA* 1994;271(9):698-702.
155. Wilson ME, Fineberg HV, Colditz GA. Geographic latitude and the efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccine. *Clin Infect Dis* 1995;20(4):982 - 991.
156. Brandt L, Cunha JF, Olsen AW, Chilima B, Hirsch P, Appelberg R, et al. Failure of the *Mycobacterium bovis* BCG vaccine: some species of environmental *Mycobacteria* block multiplication of BCG and induction of protective immunity to Tuberculosis. *Infect Immun* 2002;70(2):672 - 678.
157. Dworski M. Efficacy of bacillus Calmette-Guérin and isoniazid-resistant bacillus Calmette-Guérin with and without isoniazid chemoprophylaxis from day of vaccination. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1973;108:294 - 300.
158. Ryder RW, Oxtoby MJ, Mvula M, Batter V, Baende E, Nsa W, et al. Safety and immunogenicity of bacille Calmette-Guerin, diphtheria-tetanus-pertussis, and oral polio vaccines in newborn children in Zaire infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr* 1993;122(5):697.
159. O'Brien KL, Ruff AJ, Louis MA, Desormeaux J, Joseph DJ, McBrien M, et al. Bacillus Calmette-Guérin complications in children born to HIV-1-infected women with a review of the literature. *Pediatrics* 1995;95(3):414-418.
160. Centers for Disease Control and Prevention. BCG vaccination and pediatric HIV infection--Rwanda, 1988-1990. *Morb Mortal Wkly Rep* 1991;40(48):833.

161. Edwards KM, Kernodle DS. Possible hazards of routine bacillus Calmette-Guerin immunization in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(9):836-838.
162. Lallemand-Le Coeur S, Lallemand M, Cheynier D, Nzingoula S, Drucker J, Larouze B. Bacillus Calmette-Guérin immunization in infants born to HIV-1-seropositive mothers. *AIDS* 1991;5(2):195 - 199.
163. Hesselning AC, Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Fine PEM, Godfrey-Faussett P, et al. The risk of disseminated Bacille Calmette-Guerin (BCG) disease in HIV-infected children. *Vaccine* 2007;25(1):14 - 18.
164. Fallo A, Torrado L, Sanchez A, Cerqueiro C, Shadgrosky L, Lopez EL. Delayed complications of Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination in HIV-infected children. In: International AIDS Society Meeting. Rio de Janeiro; 2005.
165. World Health Organization. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. *Wkly Epidemiol Rec* 2007;82(21):181 - 196.
166. La Montagne JR. Immunization programs and human immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis* 1989;11(Suppl 3):S639-S643.
167. Zhou D, Shen Y, Chalifou L, Lee-Parritz D, Simon M, Sehgal PK, et al. Mycobacterium bovis bacille Calmette-Guérin enhances pathogenicity of Simian Immunodeficiency Virus infection and accelerates progression to AIDS in macaques: a role of persistent T cell activation in AIDS pathogenesis. *J Immunol* 1999;162(15):2204-2216.
168. Arbelaez MP, Nelson KE, Munoz A. BCG vaccine effectiveness in preventing tuberculosis and its interaction with human immunodeficiency virus infection. *Int J Epidemiol* 2000;29(6):1085-1091.
169. Marsh BJ, von Reyn CF, Edwards J, Ristola MA, Bartholomew C, Brindle RJ, et al. The risks and benefits of childhood bacille Calmette-Guérin immunization among adults with AIDS. *AIDS* 1997;11(5):669-672.
170. Bhat GJ, Diwan VK, Chintu C, Kabika M, Masona J. HIV, BCG and TB in children: A case control study in Lusaka, Zambia. *J Trop Pediatr* 1993;39(4):219-223.
171. Moss WJ, Clements CJ, Halsey NA. Immunization of children at risk of infection with human immunodeficiency virus. *Bull World Health Organ* 2003;81(1):61-70.

**ARTIGO 2* – FATORES PREDITIVOS PARA TUBERCULOSE EM CRIANÇAS
INFECTADAS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV): uma
abordagem hierarquizada**

PREDICTIVE FACTORS FOR TUBERCULOSIS AMONG HIV-INFECTED CHILDREN: Hierarchical approach

Pré-formatado para submissão ao periódico **International Journal of Epidemiology**

RESUMO

Fundamento: a pandemia da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana / Síndrome da Imunodeficiência Humana que acomete a África, tem nutrido o número crescente de casos de tuberculose. A identificação dos fatores preditivos para tuberculose em crianças infectadas pelo HIV, em Angola onde ambas as doenças revelam números crescentes, constitui uma ferramenta para subsidiar a abordagem e planejamento de políticas voltadas para estas duas endemias.

Objetivo: identificar os fatores preditivos para tuberculose em crianças infectadas pelo HIV.

Desenho de estudo: estudo de caso controle de base hospitalar. A população de estudo foram crianças, infectadas pelo HIV, de 18 meses a 13 anos de idade. Casos foram crianças co-infectadas com tuberculose independentemente da forma clínica e controles crianças apenas com HIV. Foram considerados blocos de variáveis, correspondendo a diferentes níveis de determinação: socioeconômico (bloco 1), estrutura familiar (bloco 2), cuidados de saúde (bloco 3) e condição clínica (bloco 4), analisados de acordo com um modelo hierárquico.

Resultados: a análise foi realizada com 230 casos e 672 controles. Os fatores preditivos para tuberculose foram: no bloco 1, o desemprego (OR: 1,85; IC95: 1,24-2,77), a aglomeração domiciliar (OR: 2,11; IC95: 1,19-3,75) e as condições desfavoráveis de moradia (OR: 2,30; IC95: 1,28-4,15); no bloco 2, a orfandade (OR: 3,82; IC95: 2,52-5,79), e irmão falecido por AIDS (OR: 3,97; IC95: 1,65-9,54); no bloco 3, a irregularidade de consultas AIDS (OR: 9,53; IC95: 2,96-30,69), a não adesão à medicação anti-retroviral (OR: 5,67; IC95: 2,21-14,54); no bloco 4, a categoria clínica das classes B e C (OR: 5,95; IC95: 1,78-19,84) e a imunodeficiência (OR: 18,74; IC95: 4,01-87,52).

Conclusões: Os fatores biológicos e proximais, notadamente a imunodeficiência, foram importantes, na determinação da tuberculose em crianças infetadas pelo HIV. Aponta, ao mesmo tempo, para a relevância daqueles fatores que atuam de forma mais distal, de natureza socioeconômica, da estrutura familiar e dos relacionados aos cuidados de saúde, revelando assim um espectro amplo de possíveis intervenções para o controle da doença.

Palavras – chave: Tuberculose; infecção por HIV; fatores preditivos; caso - controle.

ABSTRACT

Background: The pandemic of infection caused by the human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) that is affecting Africa has given rise to increasing numbers of tuberculosis cases. Identification of predictive factors for tuberculosis among HIV-infected children in Angola, where both diseases present increasing incidence, constitutes a tool that sustains an approach for planning policies aimed at these two endemic diseases.

Objective: To identify predictive factors for tuberculosis among HIV-infected children.

Study design: This was a hospital-based case-control study. The study population consisted of HIV-infected children aged 18 months to 13 years. The cases were children coinfecting with tuberculosis, independent of the clinical form, and controls, children infected by HIV. Blocks of explanatory variables were considered, corresponding to different levels of determination and relating to socioeconomic factors (block 1), family structure (block 2), healthcare (block 3) and clinical condition (block 4). These were analyzed according to a hierarchical model.

Results: The analysis was carried out on 230 cases and 672 controls. The factors identified as predictors for tuberculosis were, in block 1: unemployment (OR: 1.85; 95% CI: 1.24-2.77), crowded homes (OR: 2.11; 95% CI: 1.19-3.75) and unfavorable housing conditions (OR: 2.30; 95% CI: 1.28-4.15); in block 2, orphanage (OR: 3.82; 95% CI: 2.52-5.79) and sibling who died of AIDS (OR: 3.97; 95% CI: 1.65-9.54); in block 3: irregularity of AIDS consultations (OR: 9.53; 95% CI: 2.96-30.69) and non-adherence to antiretroviral drugs (OR: 5.67; 95% CI: 2.21-14.54); in block 4: clinical category of classes B and C (OR: 5.95; 95% CI: 1.78-19.84) and immunodeficiency (OR: 18.74; 95% CI: 4.01-87.52).

Conclusions: The present study emphasizes the importance of biological and proximal factors, notably immunodeficiency, in causing tuberculosis among HIV-infected children. Concomitantly, it shows the relevance of factors acting more distally, of socioeconomic, family structure and healthcare-related nature, thus revealing a wide range of possible interventions for controlling this disease.

Key words: Tuberculosis; HIV infection; predictive factors; case-control.

INTRODUÇÃO

Quarenta anos depois de o tratamento da tuberculose (TB) se tornar amplamente disponível, a TB ainda registra uma incidência crescente(1).

O aumento no número de casos de TB observado no mundo, relaciona-se de forma estreita com a resistência aos anti-tuberculosos observada nos países da antiga União Soviética, com a pandemia da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana / Síndrome da Imunodeficiência adquirida (HIV/AIDS) (2-5), assim como ao desajustamento dos programas de controle e combate à TB nos países de maior prevalência. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que cerca de 10 milhões de pessoas estejam co-infectadas pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MT) e pelo HIV e a TB é a infecção oportunista mais freqüente em infectados pelo HIV e a principal causa de morte em infectados pelo HIV na África (6-8). A África é o continente com taxas mais elevadas de co-infecção (9) e na região a sul do Saara a TB associada ao HIV é, atualmente, o principal problema de saúde pública (3). Estima-se que até 70% dos infectados pelo HIV na África a sul do Saara estejam co-infectados pelo MT (10, 11).

A infecção pelo HIV é o principal fator de risco clínico para a ocorrência de TB tanto em adultos (12-14) quanto em crianças infectadas pelo HIV(15-17). Estas têm maior risco de serem infectadas pelo HIV e pelo MT, transmitidos pelos progenitores, com rápida progressão para doença ativa tuberculosa e evolução a breve trecho para AIDS.

Os fatores de natureza socioeconômica, nomeadamente a baixa renda, o baixo nível de escolaridade, as condições precárias de moradia e a aglomeração intradomiciliar têm sido extensamente implicadas como de risco para TB em crianças (18-20), carecendo, todavia de avaliação em crianças infectadas pelo HIV em países da África a sul do Saara. Os aspectos da estrutura familiar, com ênfase na ocorrência de orfandade que acomete 9% das crianças abaixo dos 15 anos na África subsaariana (21), pode ter um papel de relevo para a ocorrência de TB em crianças infectadas pelo HIV nessa região do globo. Outrossim, os cuidados de saúde dispensados às crianças infectadas pelo HIV, assim como outros fatores de natureza clínica, para além da imunodeficiência precisam ser clarificados, como preditivos para TB nestas crianças.

Contudo a investigação de fatores de risco para TB, à semelhança do que acontece com outras doenças infecciosas envolve um número considerável de variáveis e a modelagem hierarquizada é uma alternativa aplicável a estudos epidemiológicos com um grande número de variáveis. A hierarquização das variáveis independentes é estabelecida apoiada no marco conceitual e mantida durante a análise de dados, permitindo a seleção daquelas variáveis mais fortemente associadas ao desfecho de interesse. É assim gerado um modelo com um número de variáveis necessárias para se testarem as associações; modelo não saturado pelo excesso de variáveis (22), evitando o equívoco de

ajustar as variáveis distais pelas proximais. Esta prática tem subjacente o princípio de que os fatores mais distais, como os socioeconômicos e da estrutura familiar, envolvidos no binômio saúde-doença, não exercem o seu efeito diretamente, mas sim através dos chamados determinantes proximais.

Numa abordagem hierarquizada, determinantes distais mostram ação direta na variável dependente, mas também mostram os seus efeitos em fatores que compõem os níveis subseqüentes. Por outro lado fatores de um nível abaixo são controlados e controlam por sua vez fatores de níveis inferiores, ao mesmo tempo em que agem diretamente sobre a variável dependente.

Existem poucos estudos publicados que abordem os fatores associados à TB em crianças infectadas pelo HIV. Foi objetivo do presente estudo identificar os fatores preditivos para TB em crianças infectadas pelo HIV.

DOENTES E MÉTODOS

População e desenho de estudo

Foi desenhado um estudo de caso controle de base hospitalar, para investigar os fatores preditivos para TB doença em crianças infectadas pelo HIV. As crianças incluídas no estudo tinham idade compreendida entre os 18 meses e os 13 anos de idade, estavam infectadas pelo HIV e foram observadas no Hospital Pediátrico David Bernardino (HPDB), Angola, no período de Janeiro de 2005 a Dezembro de 2006. Os casos foram as crianças infectadas pelo HIV, nas quais foi estabelecido o diagnóstico de TB e os controles as crianças observadas no mesmo hospital; três controles para cada caso foram selecionados. As crianças menores de 18 meses foram excluídas pela dificuldade de diagnóstico de infecção pelo HIV neste grupo etário.

As crianças foram alocadas do ambulatório e da enfermaria, e investigadas para a ocorrência de tuberculose com base nos critérios de suspeição estabelecidos pela OMS (23): Contacto com caso provado ou suposto com tuberculose; doença pulmonar que persistiu após sarampo ou coqueluche; febre e/ou tosse por mais de 2 semanas após tratamento (incluso antibiótico para patógenos comuns); perda de peso / falência em ganhar peso / desnutrição moderada a severa; linfadenopatia generalizada e/ou linfadenite regional; síndrome meníngeo, gibosidade torácica; alterações à radiografia de tórax que não resolve ao tratamento antibiótico para agentes comuns.

Fatores preditivos considerados: o modelo conceitual

Os fatores preditivos sob investigação foram agrupados por blocos de variáveis, de acordo com um modelo conceitual previamente estabelecido (Figura 1).

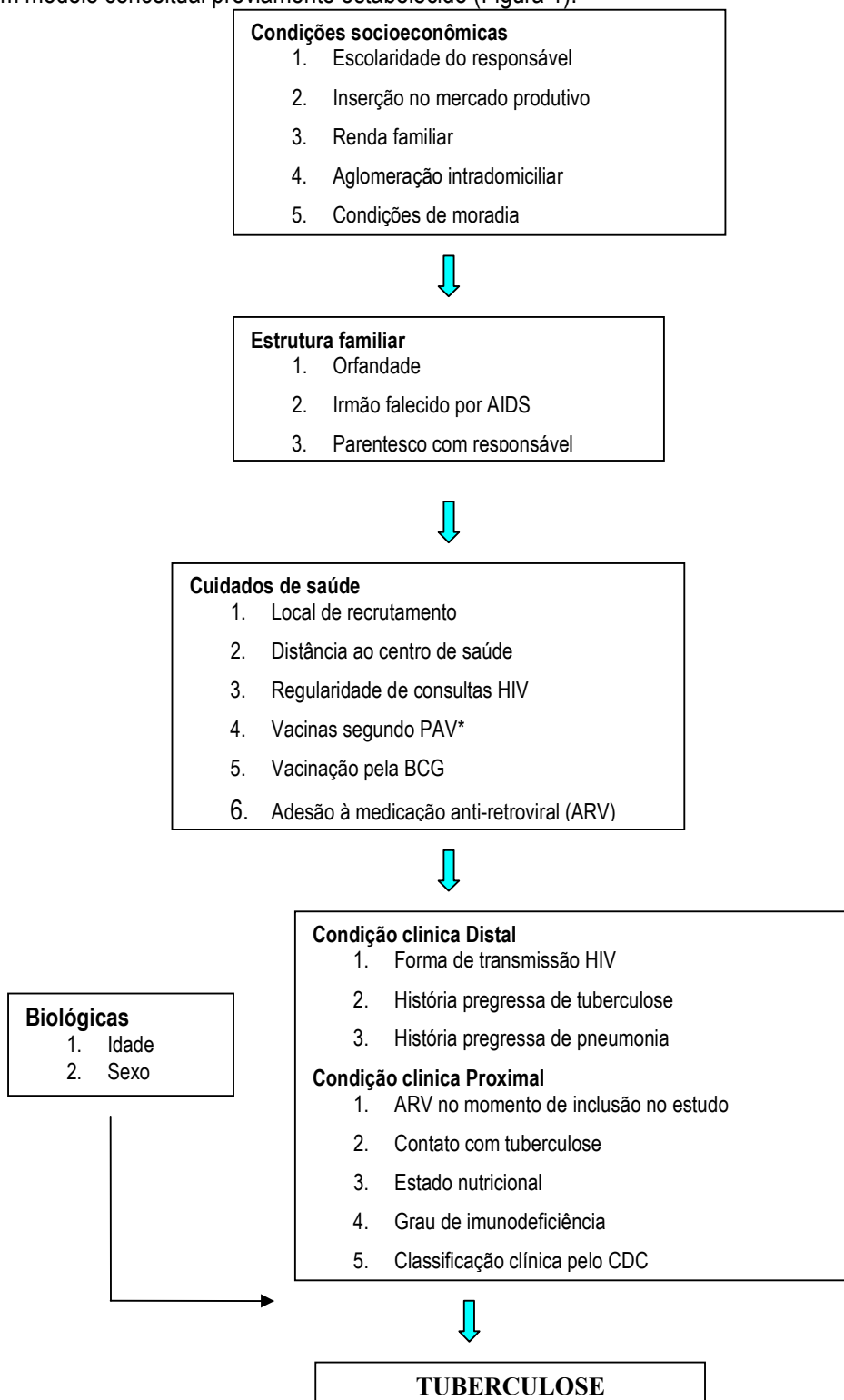


Figura 1 - Modelo conceitual para tuberculose em crianças infectadas pelo HIV

* PAV: programa alargado de vacinação

À semelhança do que ocorre com outras doenças infecciosas a TB não se distribui aleatoriamente; ela afeta grupos específicos, sob determinadas condições em associação com fatores identificados e não identificados que conferem vulnerabilidade para a doença (24). O conhecimento disponível da associação entre TB e a maioria das condições e circunstâncias que influenciam a vulnerabilidade para a doença foram revistos por Bates e colaboradores (25, 26).

Estes autores consideram determinantes relacionados ao indivíduo, tais como idade, sexo, fatores genéticos e interferência com outras doenças (infecção pelo HIV); relacionados à condição socioeconômica, nomeadamente a pobreza, a desnutrição, a aglomeração intradomiciliar, ocupação, meios de subsistência e concepção / conhecimento sobre a doença; e os relacionados ao ambiente e fatores institucionais: atraso na detecção e tratamento dos casos de tuberculose, e baixa qualidade dos cuidados de saúde. Por outro lado, a abordagem clássica para suscetibilidade à TB divide os fatores que influenciam a probabilidade de infecção pelo MT em relativos ao agente e relativos à resposta imunológica do hospedeiro. Não inclui a vulnerabilidade dos indivíduos, entendida como o conjunto de fatores que determinam a variação do impacto da doença entre diferentes indivíduos e comunidades (26).

Com base na literatura consultada (18, 27-30) assumimos uma hierarquização de fatores determinantes na qual os socioeconômicos teriam uma posição mais distal, influenciando, em cadeia, os da estrutura familiar, dos cuidados de saúde e da condição clínica. A infecção pelo HIV, nesse estudo comprometendo todos os indivíduos, estaria subjacente a todos esses níveis.

As condições socioeconômicas desfavoráveis ao nível comunitário têm sido associadas à maior prevalência de infecção pelo MT(31, 32). As populações socialmente marginalizadas como os sem teto e os desempregados tem dificuldades de acesso aos cuidados de saúde, que resulta no atraso no diagnóstico e tratamento, com aumento da mortalidade e risco de transmissão da tuberculose (33-36).

Evidências empíricas revelaram que o baixo nível de escolaridade dos responsáveis tem sido associado à procura tardia de tratamento para tuberculose e ao não cumprimento integral da terapêutica (33, 34). A pobreza está associada a formas graves da doença e à ocorrência de óbito por TB(37, 38). Este fato, juntamente com a mortalidade associada ao HIV / AIDS, determina a ocorrência de orfandade, de crianças com irmãos falecidos por AIDS e a coabitação com responsáveis que não sejam da família.

O acesso aos cuidados de saúde segue a lei da oferta e da procura. A oferta relaciona-se com a distribuição geográfica das instituições, a taxação formal e informal pelos serviços e percepção de qualidade do serviço prestado (25). A inabilidade ou falta de disponibilidade para acorrer ao serviço de

saúde é o principal obstáculo para o início em tempo útil para o tratamento da TB e AIDS e a prevenção das formas graves e da morte por estas doenças.

As condições de acesso aos cuidados de saúde vão ter impacto nos fatores individuais que predispõe à ocorrência de tuberculose nessas crianças, referidos como da condição clínica no modelo (historia anterior de TB e pneumonia, estado nutricional, imunodeficiência e classificação clínica).

O conceito de vulnerabilidade que o modelo de estudo explora implica que qualquer criança HIV positiva com condições socioeconômicas desfavoráveis deve ser considerada vulnerável à TB; outrossim, para aquelas com família desajustada, com cuidados de saúde precários ou condição clínica degradada.

Definições

Diagnóstico de infecção por HIV

O diagnóstico de infecção pelo HIV foi formulado de acordo com as normas Ministério da Saúde da República de Angola(39): dois testes rápidos sucessivos, Determine ® (Abbot Diagnostic, USA) e UniGold® (Trinity Biotech, Ireland). Se o primeiro foi negativo, o indivíduo foi considerado não infectado; se os dois positivos o indivíduo foi considerado infectado e se o primeiro positivo e o segundo negativo o estado sorológico foi determinado pelo Western-Blot. (Gaifar®, Postdam, Germany).

Definição de caso e controle

Para a definição de caso – tuberculose – foram adotados os critérios propostos pela OMS(23), com modificações, para as áreas endêmicas de HIV:

Tuberculose

1. Diagnóstico confirmado ^(a)

- a) detecção por microscopia ou por cultura do bacilo tuberculoso em tecidos ou secreções*
- b) identificação do bacilo tuberculoso como sendo o *Mycobacterium tuberculosis* à cultura

2. Diagnóstico provável^(b)

- a) história de contacto com caso suposto ou confirmado de TB.
- b) teste tuberculínico ≥ 5 mm
- c) radiografia de tórax sugestiva
- d) aspecto histológico sugestivo em material de biópsia
- e) exame citológico de fluidos orgânicos (líquido pleural, líquido cefalorraquideo, líquido

peritoneal), compatível.

f) resposta favorável ao tratamento anti-tuberculose

(a) um dos critérios enumerados; *: necessárias duas amostras positivas à microscopia se fluido ou secreção pulmonar

(b) diagnóstico provável: se verificadas pelo menos três das alíneas

Foram controles as crianças com infecção pelo HIV, observadas e ou internadas no mesmo hospital, mas sem evidência de TB.

Definição dos potenciais fatores preditivos

Condições socioeconômicas (bloco 1)

a) escolaridade do responsável: nível 1 (nenhuma educação formal e/ou não sabe ler nem escrever, salvo o próprio nome); nível 2 (sabe ler e escrever e / ou até 4 anos de escolaridade); nível 3 (5 a 12 anos de escolaridade); nível 4 (mais de 12 anos de escolaridade).

b) Inserção no mercado produtivo do responsável: foi usada uma adaptação da definição do IBGE (40). Foram consideradas as seguintes categorias: 1) empregado - exerce uma atividade econômica, ou trabalha em estabelecimento, negócio, instituição, do setor público ou privado, formal ou informalmente empregado; 2) inativo - sem atividade produtiva e nem procurando emprego, ou seja, donas-de-casa, estudantes e aposentados; 3) desempregado - não trabalhava, mas procurava emprego. Operacionalizada em: desempregados e não desempregados.

c) renda familiar: média dos proventos da família nos três meses anteriores. Aferida por referência do entrevistado.

d) condição de moradia: foi criado um índice de moradia que levou em conta os componentes da residência, aos quais foi atribuída uma pontuação(41). Assim a parede foi pontuada em 1 ou 0 consoante fosse de tijolo ou outro material; ao telhado foi atribuída a pontuação 1 e 0 (telha / laje e outro material); piso: 2-cerâmica / madeira, 1-cimento, 0-terra batida; abastecimento de água: 3-rede pública, 2-chafariz, 1-poço ou nascente, 0-outras formas de abastecimento; sistema de esgotos: 2-rede pública, 1-fossa séptica, 0-sem qualquer sistema de esgoto. A média aritmética da soma de cada item foi calculada, e os indivíduos com valor abaixo da média foram classificados como de precárias condições de moradia; os de valor em torno da média ($média \pm 1$ desvio padrão (dp)), como médios e os acima da média + 1 dp, como de boas condições. Operacionalizada em duas categorias: boas e outras (médias / precárias)

e) aglomeração intradomiciliar: foi usado o índice de aglomeração proposto por Hill *et al.* (42) que considera três categorias: **1)** sem aglomeração: menos de 4 pessoas por residência e menos de 2 pessoas por quarto; **2)** aglomeração moderada: menos de 4 pessoas por residência e 2 ou mais

pessoas por quarto ou 4 ou mais pessoas por residência, mas menos de 2 por quarto; **3)** aglomeração intensa: 4 ou mais pessoas por domicílio e pelo menos 2 por quarto. Foram consideradas para análise duas categorias: sem aglomeração e com aglomeração (moderada / intensa).

Estrutura familiar (bloco 2): Orfandade, irmão falecido por AIDS, relação de parentesco com o responsável (variáveis auto-explicativas)

Cuidados de saúde (bloco 3)

a) regularidade de consultas HIV: presença a pelo menos 75% das consultas agendadas; **b)** cumprimento do calendário de vacinas, aferido pela observação do cartão; **c)** a vacinação pelo bacille Calmette-Guérin (BCG) foi aferida pela presença de cicatriz vacinal, observada na região deltóide do braço esquerdo, uma área plana de 4-7 mm de diâmetro, arredondada, levemente deprimida e de bordos irregulares (43) **d)** adesão ao tratamento anti-retroviral: ingestão de pelo menos 95% das doses prescritas nos sete dias anteriores à inclusão no estudo (27-29); aferida por entrevista e pelo consumo esperado dos fármacos.

Condição clínica (bloco 4)

As variáveis da condição clínica distal (forma de transmissão do HIV, história pregressa de tuberculose, história pregressa de pneumonia) foram definidas de acordo com o referido na literatura e aferidas por anamnese e quando possível por consulta a prontuário clínico. O mesmo se aplica a história de contato com tuberculose. Medicação anti-retroviral no momento de inclusão no estudo, não foi definida por ser auto-explicativa.

a) estado nutricional: utilizado o índice antropométrico peso/idade, calculado no momento de inclusão no estudo que teve como referência a tabela do National Center for Health Statistics (NCHS), recomendada pela OMS (44). Consideraram-se com déficit nutricional todas as crianças que apresentaram nesse índice dois escores z abaixo do valor mediano da população de referência; e como sem déficit nutricional as que tiveram dois ou mais escores Z do valor mediano de referência.

b) grau de imunodeficiência: baseado no valor percentual de linfócitos, em função do grupo etário, segundo os critérios revisados do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (45): < 15% = imunodeficiência severa; 15-24% = imunodeficiência moderada; ≥ 25% = sem imunodeficiência. Operacionalizada em: sem imunodeficiência e com imunodeficiência.

c) classificação por categoria clínica (CDC) (45): categoria clínica da infecção HIV no momento da inclusão na pesquisa no que se refere aos controles e no momento do diagnóstico ($\pm$ 2 semanas) no que tange aos casos. Foi subdividida nas seguintes categorias: N (ausência de sintomas e sinais), A

(sintomas e sinais leves), B (sintomas e sinais moderados), C (sintomas e sinais graves). Operacionalizada em N/A, e B/C.

Estimativa da dimensão da amostra

Este trabalho faz parte de uma pesquisa mais ampla cuja dimensão mínima da amostra foi estimada considerando como variável de exposição mais importante a vacinação pelo BCG. Foi estimada em 225 casos e 675 controles, com base numa relação de três controles para cada caso, assumindo um efeito protetor de 36% (46), uma cobertura vacinal estimada de 62% (47), um poder de 80% e uma precisão de 95%. Usou-se o módulo “*epitable*” do programa estatístico Epi Info, versão 6.04 d (2001; CDC, Atlanta, GA).

Procedimentos para coleta da informação

Os dados foram coletados mediante formulário padronizado, codificado, especificamente desenhado para a coleta de variáveis.

Foram realizados os seguintes procedimentos para a investigação de TB:

- a) história clínica detalhada
- b) exame clínico, com aferição dos dados antropométricos (peso, estatura/altura)
- c) teste tuberculínico usando 2TU (0,1 ml) PPD RT23 com Tween 80 (Statens Serum Institute, Copenhagen, Denmark) com leitura da enduração às 72 horas de acordo com as normas da OMS.
- e) Radiografia de tórax pósterio-anterior e perfil (quando indicado)
- f) baciloscopia: três amostras, de expectoração em crianças maiores de 5 anos ou do aspirado gástrico em crianças menores.
- g) cultura (nas que realizaram a baciloscopia).
- h) exame histopatológico de gânglio linfático periférico, exame citoquímico do líquido cefalorraquídeo, líquido pleural ou periotineal.

O pessoal envolvido na coleta da história clínica e na realização do exame físico (três médicos do hospital), assim como o que realizou os exames complementares de diagnóstico (radiografias, bioquímica, anatomia patológica, microbiologia) desconhecia a exposição e / ou desfecho em estudo. Os dados foram codificados, verificados e em seguida introduzidos em regime de dupla entrada em banco de dados criado para o efeito no Epi Info, versão 6.04 d (2001; CDC, Atlanta, GA). Ao final o pesquisador responsável, reunia os dados referentes a cada criança e alocava-a à sua condição de caso ou controle em função dos critérios de diagnóstico previamente definidos.

Análise dos Dados

Na caracterização da amostra o total observado nas tabelas variou em função da obtenção (ou não) dos dados para as crianças ou do devido ao fato de as crianças não preencherem os critérios para enquadramento, de acordo com a definição da variável. Exemplo desta última situação é observado na tabela 4 com a variável regularidade de consultas HIV, em que o total é de 319, uma vez que a grande maioria das crianças eram recentemente diagnosticadas para o HIV. Os comentários sobre a associação das variáveis com TB aparecem nas tabelas de análise hierarquizada.

As variáveis categóricas e discretas foram mantidas como tal, adotando-se os pontos de corte utilizados pela literatura. Utilizou-se o marco teórico hierárquico como referencial para a construção de um modelo que permitisse o ajuste para fatores de confusão (Figura 1).

Uma vez que muitos fatores em estudo poderiam estar confundindo as associações, utilizou-se a hierarquização das variáveis em blocos para seleção dos fatores de confusão mais fortemente associados à TB. O modelo proposto discriminou os fatores preditivos hierarquicamente superiores (distais) como exercendo a sua ação sobre os situados inferiormente (proximais). Para efeito de análise foram consideradas como tuberculosas as crianças que tiveram diagnóstico provável ou diagnóstico confirmado.

Inicialmente, selecionaram-se as variáveis que na análise univariada tiveram um valor $p \leq 0,20$, na associação com TB. Em seguida estas variáveis, foram analisadas em conjunto com as variáveis do bloco a que pertenciam no modelo conceitual. Aquelas que na análise intrabloco apresentaram um valor $p \leq 0,10$ foram consideradas fatores de confusão, e incluídas como variáveis de ajustamento das variáveis hierarquicamente inferiores de acordo com o modelo. Assim a chance de desenvolver TB associado a uma dada condição clínica – por exemplo, história pregressa de pneumonia – deve ser quantificada após ajuste para as condições socioeconômicas, estrutura familiar e cuidados de saúde.

Em resumo, de acordo com o modelo, o bloco A de variáveis mais distais, e que vão ajustar todas as hierarquicamente inferiores, é composto por variáveis que na análise univariada, tiveram um valor $p \leq 0,20$, que na análise com as outras variáveis do bloco a que pertencem tiveram um valor $p \leq 0,10$. Estas variáveis do bloco mais distal, vão ajustar as dos blocos subseqüentes, nos quais o processo e critérios de significância estatística serão os mesmos.

Para tal, foram usados modelos de regressão logística, um para cada bloco de variáveis, com inclusão inicial de todas as variáveis com $p \leq 0,20$, e retirada progressiva das variáveis pelo seu maior valor, até ficarem apenas as que tiveram $p \leq 0,10$, que irão ajustar as subseqüentes. Foi utilizado o programa SPSS 11.0 para o Windows (SPSS Inc, Chicago, USA).

Aprovação do comitê de ética

O estudo obteve a aprovação do comitê de ética do Hospital Pediátrico David Bernardino, Angola. Foi obtido o consentimento informado escrito dos responsáveis das crianças participantes no estudo.

RESULTADOS

Seleção da população do estudo

Duzentos e trinta e um casos e seiscentos e noventa e três controles foram recrutados. Dos 230 casos 156 (67,8%) foram recrutados da enfermaria; assim como 222 (33%) dos 672 controles.

Um caso foi excluído por que se ficou a conhecer durante a investigação o desfecho em estudo. Dos controles, 21 foram excluídos: 13 por recusa primária, 3 por cicatriz vacinal duvidosa, e 5 por aceitação inicial e posterior recusa em participar. Dos 230 casos, 56 foram casos confirmados (13 por cultura e 43 por baciloscopia) e 174 foram casos prováveis. A análise foi realizada com uma população de 230 casos e 672 controles (Figura 2).

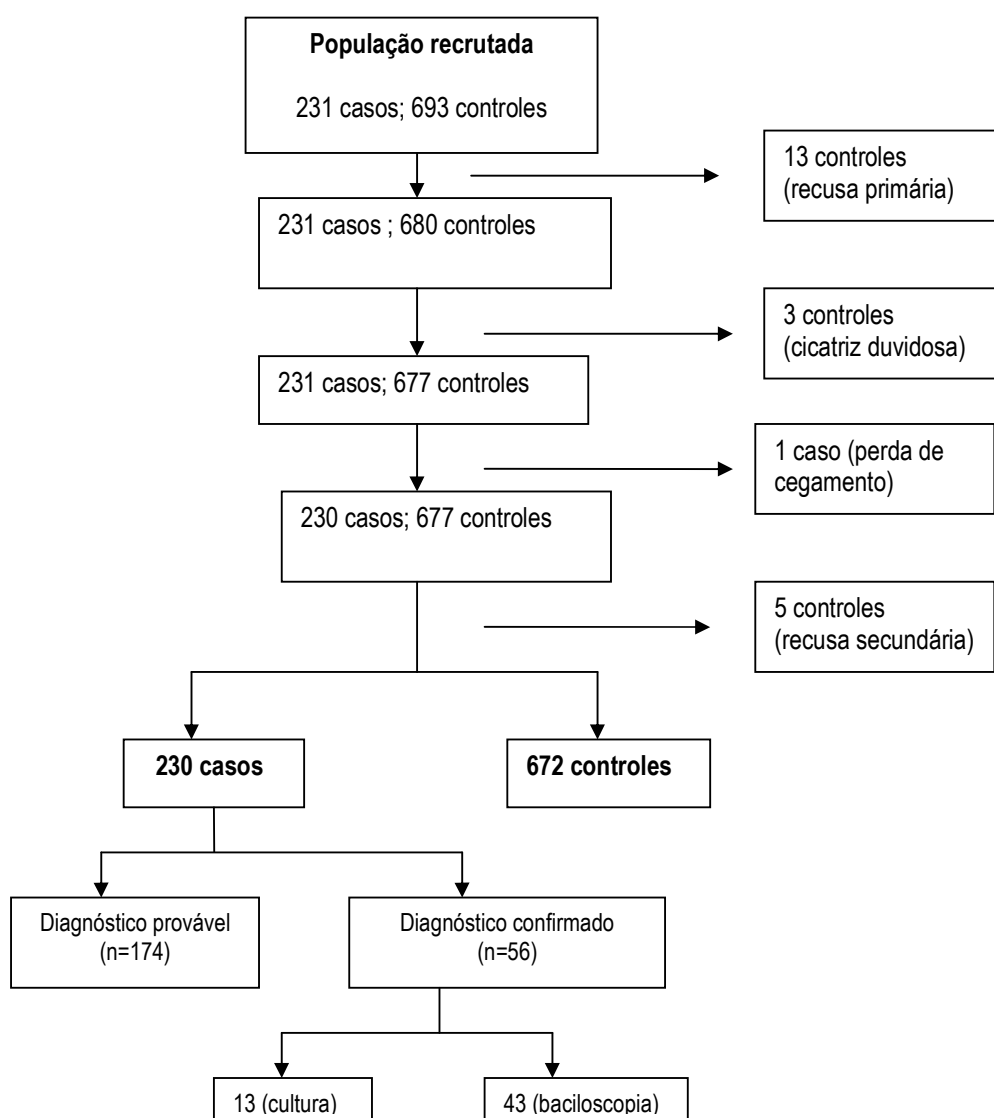


Figura 2. Seleção da população de estudo.

Caracterização da amostra

Dos duzentos e trinta casos, 200 (86,9% do total de casos) eram formas intrapulmonares das quais 4 (2,0%) tinham compromisso pleural severo. Das formas extrapulmonares, 30 no total, 13 (43%) eram TB miliar, 5 (17%) TB ganglionar e igualmente 5 eram meningites.

Trinta e cinco casos (15,2%) eram menores de 37 meses, 95 (41,3%) tinham idade compreendida entre 37 meses e 60 meses e 100 (43,5%) tinham mais de 60 meses de idade. A mediana da idade das crianças foi de 3,75. Cento e vinte e uma crianças (52,6%) eram do sexo masculino.

A caracterização da amostra é complementada nas tabelas 1, 2, 3, 4, 5 e 6.

Tabela 1 - Distribuição de frequência das variáveis biológicas. Hospital Pediátrico David Bernardino (Angola): jan. 2005 - dez. 2006.

Variável	Casos		Controles		Total
	n	%	n	%	
Faixa etária					
(meses)					
≤ 36	35	12,4	248	87,6	283
37-60	95	25,9	272	74,1	367
≥61	100	39,7	152	60,3	252
Total	230	25,5	672	74,5	902
Sexo					
Feminino	109	23,6	353	76,4	462
Masculino	121	27,5	319	72,5	440
Total	230	25,5	672	74,5	902

Tabela 2 - Distribuição de frequência das variáveis da condição socioeconômica. Hospital Pediátrico David Bernardino (Angola): jan. 2005 - dez. 2006.

Pedro Paulo David Bernardino (Angola), Jan. 2000 – Dec. 2000.					
Variável	Casos		Controles		Total
	N	%	n	%	
Escolaridade do responsável					
Nível 4	72	31,6	156	68,4	228
Nível 3	74	26,9	201	73,1	275
Nível 2	55	22,4	191	77,6	246
Nível 1	21	17,6	98	82,4	119
Total	222	25,6	646	74,4	868
Inserção no mercado produtivo					
Não desempregados	184	23,7	592	76,3	776
Desempregados	46	36,5	80	63,5	126
Total	230	25,5	672	74,5	902
Renda familiar (sm)*					
≥ 5,01	18	17,8	83	82,2	101
4,01-5,00	28	23,7	90	76,3	118
3,01-4,00	63	26,3	177	73,7	240
2,01-3,00	57	32,9	116	67,1	173
0,00-2,00	26	34,7	49	65,3	75
Total	192	27,2	515	72,8	707
Aglomerado intradomiciliar					
Sem aglomeração	15	13,9	93	86,1	108
Com aglomeração	215	27,1	579	72,9	794
Total	230	25,5	672	74,5	902
Condição de moradia					
Boas	14	13,2	92	86,8	106
Outras	216	27,1	580	72,9	796
Total	230	25,5	672	74,5	902

* sm: salário mínimo; *: 1 sm= 60 USD.

Tabela 3 - Distribuição de frequência das variáveis da estrutura familiar. Hospital Pediátrico David Bernardino (Angola): jan. 2005 - dez. 2006.

Bernardino (Angola): jan. 2000 – dez. 2000.					
Variável	Casos		Controles		Total
	n	%	n	%	
Orfandade					
Não	133	19,7	543	80,3	676
Sim	92	45,5	110	54,4	202
Total	225	25,6	653	74,4	878
Irmão falecido por					
AIDS					
Não	163	28,5	409	71,5	572
Sim	16	62,5	9	37,5	24
Total	178	29,9	418	70,1	596
Relação de					
parentesco com o					
responsável					
Sim	229	25,6	665	74,4	894
Não	1	12,5	7	87,5	8
Total	230	22,5	672	74,5	902

Tabela 4 - Distribuição de frequência das variáveis dos cuidados de saúde. Hospital Pediátrico David Bernardino (Angola): jan. 2005 - dez. 2006.

Demografia (Págs. 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 1000)					
Variável	Casos		Controles		Total
	N	%	n	%	
Local de recrutamento					
Ambulatório	74	14,1	450	85,9	524
Enfermaria	156	41,3	222	58,7	378
Total	230	25,5	672	74,5	902
Distância ao centro de saúde					
< 30 minutos	36	16,2	186	83,8	222
30-60 minutos	39	27,1	105	72,9	144
> 60 minutos	154	29,2	373	70,8	527
Total	229	25,6	664	74,4	893
Regularidade consultas HIV					
Sim	82	31,8	176	68,2	258
Não	49	80,3	12	19,7	61
Total	131	41,1	188	58,9	319
Vacinas em dia segundo PAV*					
Sim	72	19,4	300	80,6	372
Não	48	28,4	121	71,6	169
Total	120	22,2	421	77,8	541
Vacinação pelo BCG					
Não	86	26,5	239	73,5	577
Sim	144	25,0	433	75,0	325
Total	230	25,5	672	74,5	902
Adesão à medicação anti-retroviral					
Sim	56	34,8	105	65,2	161
Não	52	81,3	12	18,7	64
Total	108	48,0	117	52,0	225

PAV: programa alargado de vacinação; BCG: vacina Bacille Calmette-Guérin

Tabela 5 - Distribuição de frequência das variáveis da condição clínica distal. Hospital Pediátrico David Bernardino (Angola): jan. 2005 - dez. 2006.

David Bernardino (Angola). Jan. 2000 - Dec. 2000.					
Variável	Casos		Controles		Total
	n	%	n	%	
Forma de transmissão do HIV					
Materna	215	25,8	619	74,2	834
Outras	10	21,3	37	78,7	47
Total	225	25,5	656	74,5	881
História pregressa de tuberculose					
Sim	3	37,5	5	62,5	8
Não	216	25,0	649	75,0	865
Total	219	25,1	654	74,9	873
História pregressa de pneumonia					
Não	165	21,8	593	78,2	758
Sim	55	47,8	60	52,2	115
Total	220	25,2	653	74,8	873

Tabela 6 - Distribuição de frequência das variáveis da condição clínica proximal. Hospital Pediátrico David Bernardino (Angola): jan. 2005 - dez. 2006.

David Bernardino (Angola), Jan. 2000 - Dec. 2000.

Variável	Casos		Controles		Total
	n	%	n	%	
Medicação ARV no momento de inclusão no estudo					
Não	54	41,5	76	58,5	130
Sim	108	47,6	119	52,4	227
Total	162	45,4	195	54,6	357
Contato com tuberculose					
Não	50	89,3	6	10,7	56
Sim	82	68,3	38	31,7	120
Total	132	75,0	44	25,0	176
Estado nutricional					
Sem <i>déficit</i> nutricional	77	16,0	404	84,0	481
Com <i>déficit</i> nutricional	153	36,3	268	63,7	421
Total	230	25,5	672	74,5	902
Imunodeficiência					
Ausente	7	1,8	392	98,2	399
Presente	222	44,5	277	55,5	499
Total	229	25,5	669	74,5	898
Categoria clínica do HIV (CDC)					
Categoria N e A	55	10,7	457	89,3	512
Categoria B e C	174	44,8	214	55,2	388
Total	229	25,4	671	74,6	900

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

Fatores preditivos para TB: análise hierarquizada

Do total de 672 controles 248 (36,9%) eram menores de 37 meses, 272 (40,5%) tinham de 37 meses a 60 meses de idade e 152 (22,6%) eram maiores de 60 meses; 353 controles (52,5%) eram do sexo feminino.

As crianças maiores de 61 meses tiveram chance mais elevada de TB (Tabela 7)

Tabela 7 - Associação entre fatores de risco biológicos e tuberculose. Hospital Pediátrico David Bernardino (Angola): jan. 2005 - dez. 2006.

Variável	OR (IC 95%)	Valor p
Faixa etária (meses)		
≤ 36	1,00	
37-60	2,48 (1,62 a 3,78)	< 0, 001
≥61	4,66 (3,02 a 7,20)	< 0, 001
Sexo		
Feminino	1,00	
Masculino	1,22 (0,90 a 1,67)	0,18

OR: razão de produtos cruzados; IC: intervalo de confiança.

Fatores socioeconômicos (bloco 1)

No bloco das variáveis socioeconômicas, foram selecionados como fatores de confusão, a escolaridade do responsável, a inserção no mercado produtivo, a renda familiar, a aglomeração intradomiciliar e as condições de moradia. Destas variáveis apenas a inserção no mercado produtivo, a aglomeração intradomiciliar e as condições de moradia se mantiveram associadas à TB, após ajuste para os demais fatores de confusão dentro do bloco, permanecendo, portanto, como variáveis (distais) para ajustamento das variáveis (proximais) dos blocos seguintes. O ajustamento para os fatores de confusão dentro do bloco reduziu de forma significativa a chance representada pela escolaridade do responsável e pela renda familiar. Não foram observadas alterações de relevo na amplitude do intervalo de confiança das variáveis que permaneceram significantes após ajustamento pelas outras variáveis do bloco (Tabela 8).

Tabela 8 - Associação entre tuberculose e fatores socioeconômicos. Hospital Pediátrico David Bernardino (Angola): jan. 2005 - dez. 2006.

Variável	OR bruta (IC 95%)	OR ajustada ¹ (IC 95%)
Escolaridade do responsável		
Nível 4	1,00	1,00
Nível 3	1,34 (0,77 a 2,35)	1,20 (0,68 a 2,13)
Nível 2	1,72 (1,00 a 2,95)	1,41 (0,81 a 2,45)
Nível 1	2,15 (1,25 a 2,73)	1,67 (0,95 a 2,95)
P	0,021	0,26
Inserção no mercado produtivo		
Não desempregados	1,00	1,00
Desempregados	1,85 (1,24 a 2,76)	1,85 (1,24 a 2,77)
P	0,002	0,003
Renda familiar (sm)*		
≥ 5,01	1,00	1,00
4,01-5,00	1,44 (0,74 a 2,78)	1,10 (0,55 a 2,22)
3,01-4,00	1,64 (0,91 a 2,95)	1,14 (0,60 a 2,16)
2,01-3,00	2,27 (1,24 a 4,13)	1,54 (0,79 a 3,00)
0,00-2,00	2,45 (1,22 a 4,91)	1,43 (0,62 a 3,31)
p	0,038	0,64
Aglomeración intradomiciliar		
Sem aglomeração	1,00	1,00
Com aglomeração	2,30 (1,31 a 4,06)	2,11 (1,19 a 3,75)
p	0,004	0,011
Condição de moradia		
Boas	1,00	1,00
Outras	2,45 (1,37 a 4,39)	2,30 (1,28 a 4,15)
P	0,003	0,006

OR: razão de produtos cruzados; IC: intervalo de confiança; sm: salário mínimo; *: 1 sm= 60 USD.

1 – ajustada para as variáveis da condição socioeconômica: **inserção no mercado produtivo, aglomeração intradomiciliar e condição de moradia.**

Estrutura familiar (bloco 2)

Das variáveis da estrutura familiar, a relação de parentesco com o responsável foi excluída da modelagem (p=0,68, na análise univariada). Todas as variáveis deste bloco foram incluídas dicotomizadas para análise. A modelagem permitiu identificar orfandade e irmão falecido por AIDS, como fatores associados à ocorrência de TB (Tabela 9).

Tabela 9 - Associação entre tuberculose e estrutura familiar. Hospital Pediátrico David Bernardino (Angola): jan. 2005 - dez. 2006.

Variável	OR bruta (IC 95%)	OR ajustada ¹ (IC95%)	OR ajustada ² (IC 95%)
Orfandade			
Não	1,00	1,00	1,00
Sim	3,42 (2,44 a 4,78)	3,65 (2,43 a 5,48)	3,82 (2,52 a 5,79)
P	< 0, 001	< 0, 001	< 0, 001
Irmão falecido por			
AIDS			
Não	1,00	1,00	1,00
Sim	4,18 (1,79 a 9,75)	4,36 (1,82 a 10,48)	3,97 (1,65 a 9,54)
P	0, 001	0, 001	0, 002
Relação de			
parentesco com o			
responsável			
Sim	1,00	_____	_____
Não	0,41 (0,02 a 3,35)	_____	_____
p	0,68	_____	_____

OR: razão de produtos cruzados; IC: intervalo de confiança.

1- ajustada para variáveis da estrutura familiar: **orfandade e irmão falecido por AIDS**

2- ajustada para as variáveis socioeconômicas (**inserção no mercado produtivo, aglomeração intradomicilar e condição de moradia**) e da estrutura familiar (**orfandade e irmão falecido por AIDS**)

Cuidados de saúde (bloco 3)

A vacinação por BCG foi excluída da modelagem pelo valor $p=0,62$ na análise univariada.

A distância ao centro de saúde, a regularidade de consultas HIV e a adesão à medicação anti-retroviral, persistiram fortemente associadas à TB. A regularidade de consultas HIV, após ajustamento pelas variáveis distais (socioeconômicas e da estrutura familiar), teve uma chance de TB, próxima à da análise univariada, mas com um acréscimo significativo da amplitude do intervalo de confiança (Tabela 10).

Tabela 10 - Associação entre tuberculose e cuidados de saúde. Hospital Pediátrico David Bernardino (Angola): jan. 2005 - dez. 2006.

Variável	OR bruta (IC 95%)	OR ajustada ¹ (IC95%)	OR ajustada ² (IC 95%)
Local de recrutamento			
Ambulatório	1,00	1,00	
Enfermaria	4,27 (3,07 a 5,96)	1,56 (0,66 a 3,70)	
P	< 0, 001	0,32	
Distância ao centro de saúde			
< 30 minutos	1,00	1,00	1,00
30-60 minutos	1,92 (1,15 a 3,20)	0,94 (0,32 a 2,76)	0,55 (0,13 a 2,27)
> 60 minutos	2,13 (1,43 a 3,19)	2,35 (1,05 a 5,27)	3,10 (1,18 a 8,15)
P	0, 001	0, 035	0, 009
Regularidade consultas HIV			
Sim	1,00	1,00	1,00
Não	8,76 (4,43 a 17,36)	5,58 (2,35 a 13,26)	9,53 (2,96 a 30,69)
P	< 0, 001	< 0, 001	< 0, 001
Vacinas em dia segundo PAV*			
Sim	1,00	1,00	
Não	1,65 (1,08 a 2,52)	1,94 (0,81 a 4,65)	
P	0, 020	0,14	
Vacinação pelo BCG			
Não	1,00		
Sim	0,92 (0,68 a 1,26)		
P	0,62		
Adesão à medicação anti-retroviral			
Sim	1,00	1,00	1,00
Não	8,13 (4,01 a 16,47)	6,84 (3,16 a 14,78)	5,67 (2,21 a 14,54)
P	< 0, 001	< 0, 001	< 0, 001

OR: razão de produtos cruzados; IC: intervalo de confiança; *PAV: Programa Alargado de Vacinação.

1. ajustada para variáveis dos cuidados de saúde (**distância ao centro de saúde, regularidade de consultas de AIDS, adesão à medicação anti-retroviral**)

2. ajustada para variáveis socioeconômicas (**inserção no mercado produtivo, aglomeração intradomiciliar e condição de moradia**), estrutura familiar (**orfandade e irmão falecido por AIDS**) e cuidados de saúde (**distância ao centro de saúde, regularidade de consultas AIDS e adesão à medicação anti-retroviral**)

Condição clínica (bloco 4)

Condição clínica distal.

Neste bloco de variáveis, apenas história pregressa de pneumonia ($p < 0, 001$) foi incluída na modelagem. O ajustamento pelas variáveis distais socioeconômicas (inserção no mercado produtivo, aglomeração intradomiciliar e condição de moradia), da estrutura familiar (orfandade e irmão falecido por AIDS) e dos cuidados de saúde (distância ao centro de saúde, regularidade de consultas AIDS e

adesão à medicação anti-retroviral), revelou associação que não foi estatisticamente significativa entre antecedente de pneumonia e TB (Tabela 11).

Tabela 11 - Associação entre tuberculose e condição clínica distal. Hospital Pediátrico David Bernardino (Angola): jan. 2005 - dez. 2006.

Variável	OR bruta (IC 95%)	OR ajustada ¹ (IC95%)	OR ajustada ² (IC 95%)
Forma de transmissão do HIV			
Materna	1,00		
Outras	0,78 (0,38 a 1,59)		
P	0,49		
História pregressa de tuberculose			
Sim	1,00		
Não	1,80 (0,34 a 8,71)		
P	0,42		
História pregressa de pneumonia			
Não	1,00	1,00	1,00
Sim	3,29 (2,20 a 4,94)	3,29 (2,20 a 4,94)	1,75 (0,59 a 5,22)
P	< 0, 001	< 0, 001	0,28

OR: razão de produtos cruzados; IC: intervalo de confiança.

1 – “ajustada” para **história pregressa de pneumonia**

2 - ajustada para variáveis socioeconômicas (**inserção no mercado produtivo, aglomeração intradomiciliar e condição de moradia**), estrutura familiar (**orfandade e irmão falecido por AIDS**) e cuidados de saúde (**distância ao centro de saúde, regularidade de consultas AIDS e adesão à medicação anti-retroviral**)

Condição clínica proximal.

As variáveis relacionadas à condição clínica proximal foram incluídas binarizadas na modelagem. Somente a categoria clínica B/C (CDC) e a imunodeficiência permaneceram associados à TB. A variável categoria clínica das classes B/C revelou uma chance de TB próxima da observada na análise univariada (6,76 vs 5,95), porém com aumento não desprezível da amplitude do intervalo de confiança. A chance de TB representada pela imunodeficiência diminuiu para menos de metade, relativamente à análise univariada, com aumento relevante da dimensão do intervalo de confiança (Tabela 12).

Tabela 12 - Associação entre tuberculose e condição clínica proximal. Hospital Pediátrico David Bernardino (Angola): jan. 2005 - dez. 2006.

Variável	OR bruta (IC 95%)	OR ajustada ¹ (IC95%)	OR ajustada ² (IC 95%)
Medicação ARV no momento de inclusão no estudo			
Não	1,00	_____	_____
	1,28 (0,83 a 1,97)	_____	_____
Sim			
P	0,27	_____	_____
Contato com tuberculose			
Não	1,00	1,00	_____
Sim	0,26 (0,09 a 0,70)	0,46 (0,15 a 1,42)	_____
P	0,005	0,18	_____
Estado nutricional			
Sem déficit nutricional	1,00	1,00	_____
Com déficit nutricional	2,99 (2,19 a 4,10)	1,38 (0,53 a 3,60)	_____
P	<0,001	0,51	_____
Imunodeficiência			
Ausente	1,00	1,00	1,00
Presente	44,88 (20,82 a 96,73)	24,57 (7,12 a 84,81)	18,74 (4,01 a 87,52)
P	<0,001	<0,001	<0,001
Categoria clínica do HIV (CDC)			
Categoria N e A	1,00	1,00	1,00
Categoria B e C	6,76 (4,79 a 9,53)	3,42 (1,31 a 8,98)	5,95 (1,78 a 19,84)
P	<0,001	0,012	0,004

OR: razão de produtos cruzados; IC: intervalo de confiança;; ARV: Anti-Retroviral.

1. Ajustada para variáveis da condição clínica proximal (**grau de imunodeficiência e categoria clínica pelo CDC**).

2. Ajustada para variáveis socioeconômicas (**inserção no mercado produtivo, aglomeração intradomiciliar e condição de moradia**), estrutura familiar (**orfandade e irmão falecido por AIDS**) e cuidados de saúde (**distância ao centro de saúde, regularidade de consultas AIDS e adesão à medicação anti-retroviral**)

O ajustamento pela faixa etária das variáveis que persistiram significantes em cada bloco não introduziu alterações relevantes no valor da OR, nem na amplitude do intervalo de confiança.

As variáveis realçadas em marrom na figura abaixo foram as que permaneceram associadas à TB em crianças infectadas pelo HIV.

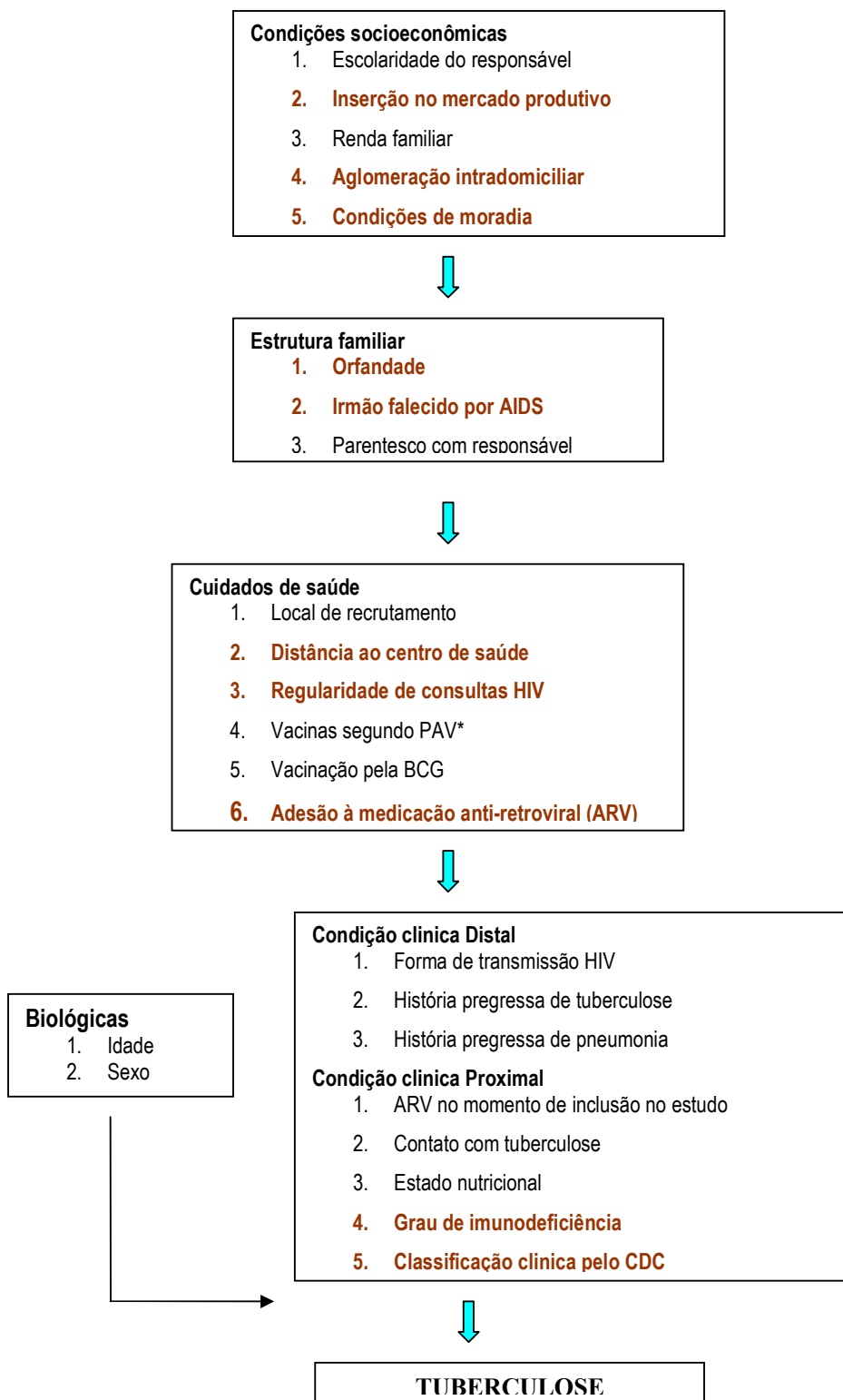


Figura 3 – Modelo final determinístico para tuberculose em crianças infectadas pelo HIV

DISCUSSÃO

A análise hierarquizada permitiu identificar os fatores que elevam o risco de uma criança infectada pelo HIV, desenvolver TB. em seus vários níveis de determinação.

O desemprego, a aglomeração intradomiciliar e as condições de moradia desfavoráveis foram fatores associados à ocorrência de TB, após ajustamento para os outros fatores da condição socioeconômica. O desajustamento familiar, objetivado pela orfandade da criança e pela ocorrência de óbito de irmão por AIDS, revelaram uma chance de TB importante; i.e. cerca de quatro vezes maior.

Distância ao centro de saúde menor de 30 minutos e principalmente regularidade de consultas HIV e adesão à medicação anti-retroviral foram fatores que reduziram significativamente à chance de TB. A imunodeficiência e a categoria clínica B/C, reveladoras de maior gravidade da doença no momento de inclusão no estudo, revelaram chance mais elevada de TB nas crianças infectadas pelo HIV.

Considerações sobre o modelo hierárquico

Os modelos hierárquicos caracterizam-se, no essencial, pela existência de um marco conceitual e pela ausência de unanimidade sobre a sua adequação para abordar a situação em estudo. Em definitivo, muito raramente existe “o modelo”, mas sim vários modelos singularmente designados por “um modelo” sempre passível de questionamento e possíveis ajustamentos. Cada um deles reflete a visão interpretativa e explicativa do pesquisador que o construiu, com base em premissas teóricas que devem ser embasadas no conhecimento sobre a doença ou sua apresentação clínica.

Uma vez que todas as crianças em estudo tinham uma condição mórbida prévia – infecção pelo HIV – foi entendimento que as condições socioeconômicas desfavoráveis exerciam um determinismo distal sobre a ocorrência da infecção pelo MT, à semelhança do observado em alguns estudos realizados na África a sul do Saara (48, 49). Orfandade e óbito de irmão falecido por AIDS como “proxies” de estruturação familiar, sofrem influência dos fatores a montante e exercem a sua ação direta sobre os cuidados de saúde. Estes interferem nos aspectos da condição clínica, tanto distais quanto proximais.

Como ocorre em todos os modelos explicativos este não está isento de limitações, no plano conceitual. Assim, possivelmente a forma de transmissão de HIV, pode ser considerada um determinante major e, portanto ocupando uma posição mais distal a par, por exemplo, das condições socioeconômicas ficando, porém, problemática a sua abordagem na perspectiva de blocos de variáveis. As mesmas colocações são aplicáveis ao estado nutricional.

Por outro lado, não seria de todo inadequado considerar, depois das condições socioeconômicas, sucessivamente os cuidados de saúde seguidos, a estrutura familiar e a condição clínica.

No plano conceitual Victora *et al* consideram que numa hierarquização dos fatores de risco para as doenças infecciosas nos países em desenvolvimento, os de natureza socioeconômica são determinísticos relativamente aos do ambiente, reprodutivos maternos, gestacionais, do peso ao nascer, perinatais, dos cuidados de saúde, da dieta, do estado nutricional e das condições prévias de saúde (50).

O recurso à abordagem hierarquizada não atribui preponderância à significância estatística dos fatores à montante de cada nível, uma vez que estes ao serem incluídos nos passos subseqüentes da análise podem perder a significância estatística, não deixando por este fato de persistir no modelo. A observância apenas dos critérios estatísticos foi ilustrada quando a análise dos dados do presente estudo foi realizada saturando o modelo com todas as variáveis, com retirada progressiva daquelas com maior valor p. Neste cenário, apenas permaneceram associadas à TB a ausência de regularidade de consultas HIV, a não adesão à medicação anti-retroviral, a presença de imunodeficiência e a classificação clínica da categoria B/C.

Dentre os fatores de natureza socioeconômica, (bloco 1), a aglomeração intradomiciliar e as condições de moradia precárias aumentaram em mais do dobro a chance de TB, desempenhando um papel não só de “proxies” da condição socioeconômica desfavorável (51), mas também de mediadores de exposição mais intensa à tuberculose. A aglomeração intradomiciliar tem sido documentada como fator de risco para TB em estudos realizados em distintos contextos(18, 29, 42, 52, 53). A escassa ventilação e o aumento de umidade, condições existentes quando a condição de moradia é desfavorável, prolongam a viabilidade do bacilo tuberculoso, aumentando o risco de transmissão da TB (54). No presente estudo o desemprego, esteve associado à ocorrência de TB, à semelhança do observado nos Estados Unidos, com responsáveis de crianças com TB não infectadas pelo HIV (55). Os outros fatores de natureza socioeconômica investigados, nomeadamente a escolaridade do responsável, e a renda familiar não estiveram fortemente associados à ocorrência de TB. O nível de escolaridade do responsável teve associação com a ocorrência de tuberculose, mas a diferença não foi estatisticamente significativa quando ajustada pelos fatores a montante. Este achado está em desacordo com os obtidos em outros países em desenvolvimento (26, 56-59). Vale ressaltar que países em desenvolvimento pode ser um termo muito amplo, que inclui países como o Brasil e a Índia, em que a baixa escolaridade nesses países, não é comparável com a observada em Angola, fragilizando a qualidade das comparações.

Na África, estudos realizados na África do Sul (60) e Etiópia (61), revelaram relação positiva entre níveis de escolaridade mais altos e conhecimento dos sintomas e significado da TB para a saúde; porém não foi avaliada a importância de um melhor conhecimento sobre a doença para o risco de TB.

A renda familiar não esteve associada à TB em concordância com os achados de Harling *et al* na África do Sul (60). Todavia a avaliação da associação entre a renda e tuberculose tem limitações operacionais em contextos em que existe muito pequena variação na renda, como observado no presente estudo, pelos requisitos de grandes dimensões de amostra. É provável que o presente estudo, não tenha tido poder suficiente para detectar a importância da renda como fator preditivo para TB, o que constituiria uma limitação. Por outro lado a renda familiar nos três meses precedentes, pode não ter sido um estimador consistente dos bens acumulados, e, portanto não traduzir o impacto real da renda na condição de vida que influenciasse a ocorrência de TB. Possivelmente teria sido mais rigoroso o questionamento de bens de consumo como geladeira, máquina de lavar, televisão e automóvel, mesmo levando em consideração o elevado percentual da população sem acesso a energia elétrica em Angola.

Dos fatores pertencentes à estrutura familiar, irmão falecido por AIDS, traduz por um lado uma fonte comum de transmissão da infecção pelo HIV e por outro pode sugerir o tempo de evolução da infecção no seio familiar se a transmissão foi vertical, se o irmão falecido mais velho e se tivesse contraído a infecção da mãe. Irmão falecido por AIDS pode ter relevância pela desestruturação familiar que indicia, com repercussão no tempo despendido na procura de cuidados de saúde, com implicações negativas no trabalho e renda familiares, fatores que são agravantes da condição socioeconômica. A orfandade, fator que triplicou a chance de TB no estudo, não foi referenciado como fator preditivo para TB em estudos que envolvam crianças infectadas pelo HIV. O risco acrescido de desnutrição, de analfabetismo, de carência de cuidados médicos, e de não cumprimento do calendário de vacinas que têm os órfãos da AIDS (62), predispõem as crianças órfãs a chance acrescida de doença no geral e a TB em particular. Como agravante, a pandemia da AIDS, com redução da força produtiva, tem um impacto negativo nos serviços de saúde, entretanto submetidos a maior demanda, com prejuízo mais marcante dos órfãos da AIDS, penalizados pela redução de cuidados, pela perda de um ou ambos progenitores. Finalmente um ou ambos os progenitores podem ter falecido por TB, o que aumentaria de forma relevante a chance de TB nessas crianças, pela exposição a um caso índice, enfoque de análise que o presente estudo não realizou..

A não observância de cuidados de saúde, objetivados pela irregularidade de consultas de HIV e não adesão à medicação anti-retroviral, estiveram fortemente associadas à ocorrência de TB. A não adesão à medicação anti-retroviral tem sido associada com a evolução para AIDS e doenças oportunistas, incluindo TB (63-65). A distância ao local de atendimento revelou ser um fator preditivo para TB, possivelmente porque as crianças que residiam mais distante do posto de saúde acorreram

mais tardiamente para atendimento. A distância ao local de atendimento tem sido em vários contextos - Índia (66), Etiópia (67, 68), Zâmbia (69) e Vietnã (70) - relacionada com o atraso no diagnóstico e tratamento da tuberculose; assim como com o atraso no diagnóstico da infecção pelo HIV (71).

Dos fatores de natureza clínica, a forma de transmissão do HIV, e a história pregressa de TB não estiveram associadas à ocorrência de TB. Era suposto que a infecção pelo HIV quando contraída no período perinatal evoluísse mais rapidamente para AIDS do que quando contraída em outros períodos da vida (72, 73), predispondo, portanto à ocorrência mais precoce de infecções oportunistas, o que não ocorreu no presente estudo à semelhança do observado por Sudre *et al* (74). História anterior de TB, não foi um fator preditivo para TB. Este achado contraria a cogitação de que, à semelhança do observado para as MNT (75), a re-infecção por MT seria mais freqüente em infetados pelo HIV(76). Todavia o presente estudo, pela sua natureza, não permite aprofundar esta questão nem subsidiar este debate.

A história pregressa de pneumonia não permaneceu, após ajuste, associado à TB, à semelhança do observado por Toledo *et al* em adultos (77). É provável que a associação observada antes do ajustamento, se relacione com o viés de informação em que os responsáveis poderiam referir TB passada como pneumonia.

A imunodeficiência, aferida pelo percentual de linfócitos T CD4⁺ esteve, no presente estudo, associada de forma consistente com a chance de TB. A imunodeficiência tem associação bem estabelecida com TB (e outras infecções oportunistas), tanto em adultos, (78-80) quanto em crianças. Estudos prospectivos realizados na Costa do Marfim (16, 81) identificaram um risco de TB quatro vezes maior em crianças infectadas pelo HIV relativamente ao observado em crianças não infectadas.

Este estudo tem outras potenciais limitações, para além das atrás referidas. A recusa em participar – primária e secundária – apesar de afetar preferencialmente os controles, não teve influência nos resultados por ter sido de baixa magnitude, não interferindo com o “*power*” do estudo, nem provavelmente introduziu viés de seleção.

A dificuldade em confirmar o diagnóstico de TB – isolamento do MT – é acrescida em crianças pelas características da TB pediátrica, o que determinou que fossem estabelecidas categorias de diagnóstico. O diagnóstico de TB realizado em 75,7% dos casos com base nos sintomas e sinais, no valor do teste tuberculínico, nos achados radiológicos, e contexto epidemiológico de contacto com tuberculoso infeccioso é passível de sobreposição aos achados observados no HIV/AIDS mesmo sem TB (82), com a baixa especificidade de diagnóstico, pela potencial sobreestimação do diagnóstico de TB (83, 84). Todavia o viés de classificação é pouco provável que tenha ocorrido pelas razões seguintes: 1) quando considerada a vacinação pelo BCG como exposição principal o efeito protetor

obtido foi similar no grupo com diagnóstico confirmado e diagnóstico provável; 2) os critérios de diagnóstico foram aplicados de forma “cega” por clínicos com experiência no manuseio de TB. Ademais, a estar presente o erro de classificação, foi não diferencial, o que levaria a subestimar as diferenças encontradas.

A exclusão de crianças menores de 18 meses, pela inexistência de recursos de diagnóstico da infecção pelo HIV neste grupo etário, constitui limitação relevante no presente estudo. Da mesma forma, a natureza hospitalar do estudo limita a generalização dos resultados. Vale, contudo salientar que o hospital onde foi realizado o estudo é referência para o atendimento de crianças com HIV / AIDS para todo o País.

É legítimo cogitar que algumas crianças co-infectadas, não tenham chegado ao hospital e não tenham sido diagnosticadas, o que não distorceria os resultados se esses eventos – como pensamos – tiverem ocorrido de forma não diferencial entre expostos e não expostos aos fatores de risco em estudo.

A aferição de variáveis explanatórias, especialmente as da condição socioeconômica (como a renda e escolaridade), da aferição da adesão à medicação e das condições clínicas distais (história pregressa de pneumonia e TB), por anamnese foram passíveis de viés de informação.

Para além das limitações acima referidas, este estudo tem alguns pontos que devem ser destacados. É o primeiro estudo publicado referente a crianças de Angola e da região subsaariana de África, desenhado para avaliar os fatores preditivos para tuberculose em crianças HIV, com a dimensão de amostra do presente estudo, o que permitiu identificar fatores que aumentam a chance de TB. O recurso à modelagem hierarquizada constituiu uma alternativa aos métodos tradicionais de análise, com a vantagem de levar em consideração os aspectos “biológicos” e “estatísticos”, estruturando a investigação de fatores de risco e facilitando a interpretação dos resultados (22).

CONCLUSÃO

Em conclusão, a TB é uma doença social com repercussão na saúde, como sugere a identificação das variáveis socioeconômicas como preditoras. A imunossupressão e a orfandade como fatores preditivos consistentes para TB colocam novos e acrescidos desafios na abordagem das crianças co-infectadas. O setor de planejamento em saúde é convocado para repensar as estratégias e programas que sejam ajustados para esta nova realidade, com a elaboração de programas que levem em consideração as intervenções ao nível da família, como por exemplo, o diagnóstico e tratamento precoces de ambas as doenças nos adultos. Da mesma forma, os gestores de saúde poderão realinhar a sua agenda de prioridades, orientando-a para assegurar condições que encurtem a distância aos locais de atendimento, o que vai muito provavelmente, subsidiar a melhoria na regularidade de acompanhamento e na adesão à medicação anti-retroviral. O nível de conhecimento sobre a TB e sua importância para a saúde do indivíduo e da sua família, assim como o seu papel como fator preditivo para TB carece de avaliação no contexto de Angola. Faz-se também necessária a inclusão de crianças menores de 18 meses em futuros estudos para identificação de fatores associados à TB em crianças co-infectadas pelo MT e HIV, neste grupo etário.

REFERÊNCIAS

1. Pletschette M, Nair S. Tuberculosis research an end neglect and negligence. *Trop Med Int Health* 2004; 9(7):817.
2. De Cock KM, Binkin NJ, Zuber PL, Tappero JW, Castro KJ. Reserach issues involving HIV associated tuberculosis in resource-poor countries. *JAMA* 1996; 276:1502 - 1506.
3. De Cock KM, Soro B, Coulibaly IM, Lucas SB. Tuberculosis and HIV infection in sub-Saharan Africa. *JAMA* 1992;268(12):1581-1587.
4. Perriens JH, Mukadi Y, Nunn P. Tuberculosis and HIV infection: implications for Africa. *AIDS* 1991;43(Suppl):S127 -S133.
5. Harries AD. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection in developing countries. *Lancet* 1990;335:387 - 390.
6. Grant AD, Djomand G, De Cock KM. Natural history and spectrum of disease in adults with HIV/AIDS in Africa. *AIDS* 1997;11 (Suppl B):S43 - S54.
7. Rana FS, Hawken MP, Mwachari C, Bhatt SM, Abdullah F, Ng'ang'a LW, et al. Autopsy study of HIV-1-positive and HIV-1-negative adult medical patients in Nairobi, Kenya. *J Acquir Immun Defic Syndr* 2000;24 (1):23 - 29.
8. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus Statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA* 1999;282(7):677-686.
9. Dye C, Fengzeng Z, Scheele S, Williams B. Evaluating the impact of tuberculosis control: number of deaths prevented by short-course chemotherapy in China. *Int J Epidemiol* 2000; 29:558 - 564.
10. Harries AD, Nyirenda T, Banerjee A, Salaniponi FM, Boeree MJ. Tuberculosis control in the face of the of the HIV epidemic. *Trop Doc* 1998; 28(4):243 - 245.
11. Corbett EL, Steketee RW, ter Kuile FO, Latif AS, Kamali A, Hayes RJ. HIV-1/AIDS and the control of other infectious diseases in Africa. *Lancet* 2002; 359(9324):2177 - 2187.
12. Selwyn PA, Hartel D, Wasserman W, Drucker E. Impact of the AIDS epidemic on mortality and mortality among intravenous drug users in New York City methadone maintenance program. *Am J Public Health* 1989; 79(10):1358- 1362.
13. Rieder HL, Cauthen CM, Comstock GW, Snider DE, Jr. Epidemiology of tuberculosis in the United States. *Epidemiol Rev* 1989;11:79-98.
14. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003; 163(9):1009-1021.
15. Berggren Palme I, Gudetta B, Degefu H, Muhe L, Bruchefeld J, Giesecke J. A controlled estimate of the risk of HIV infection in Ethiopian children with tuberculosis. *Epidemiol Infect* 2001;127 (3):517-525.

16. Mukadi YD, Wiktor SZ, Coulibaly IM, Coulibaly D, Mbengue A, Folquet AM, et al. Impact of HIV infection on the development, clinical presentation, and outcome of tuberculosis among children in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS* 1997;11 (9):1151-1158.
17. Madhi SA, Huebner RE, Doedens L, Aduc T, Wesley D, Cooper PA. HIV-1 co-infection in children hospitalised with tuberculosis in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:448 - 454.
18. Gupta D, Das K, Balamughesh T, Aggarwal AN, Jindal SK. Role of socio-economic factors in tuberculosis prevalence. *Indian J Tuberc* 2004;51:27-31.
19. von Reyn CF. Routine childhood Bacille Calmette Guérin immunization and HIV infection. *Clin Infect Dis* 2006;42(4):559-561.
20. Swaminathan S, Ramachandran R, Baskaran G, Paramasivan CN, Ramanathan U, Venkatesan P, et al. Risk of development of tuberculosis of HIV infected patients. *Int J Tuber Lung Dis* 2000;4 (9):839-844.
21. Monasch R, Boerma JT. Orphanhood and childcare patterns in sub-Saharan Africa: an analysis of national surveys from 40 countries. *AIDS* 2004;18(Suppl 2):S55-S65.
22. Fuchs SC, Victora CG, Fachel J. Modelo hierarquizado: uma proposta de modelagem aplicada à investigação de fatores de risco para diarreia grave. *Rev Saúde Pública* 1996;30 (2):68 - 78.
23. World Health Organization. Provisional guidelines for the diagnosis and classification of the target diseases for primary health care, surveillance and special studies. Geneva; 1983.
24. Hopewell PC, Pai M. Tuberculosis, vulnerability, and access to quality care. *JAMA* 2005;293 (22):2790 - 2793.
25. Bates I, Fenton C, Gruber J, Lalloo D, Lara AM, Squire SB, et al. Vulnerability to malaria, tuberculosis, and HIV/AIDS infection and disease. Part II: determinants operating at environmental and institutional level. *Lancet Infect Dis* 2004;4 (6):368 - 375.
26. Bates I, Fenton C, Gruber J, Lalloo D, Lara AM, Squire SB, et al. Vulnerability to malaria, tuberculosis, and HIV/AIDS infection and disease. Part 1. Determinants operating at individual and household level. *Lancet Infect Dis* 2004; 4(5):267 - 277.
27. Elender F, Bentham G, Langford I. Tuberculosis mortality in England and Wales during 1982-1992: its association with poverty, ethnicity and AIDS. *Soc Sci Med* 1998;46(6):673 -681.
28. Tocque K, Doherty MJ, Bellis MA, Spence DP, Williams CS, Davies PD. Tuberculosis notifications in England: the relative effects of deprivation and immigration. *Int J Tuberc lung Dis* 1998;2(3):213-218.
29. Mangtani P, Jolley DJ, Watson JM, Rodrigues LC. Socioeconomic deprivation and notification rates for tuberculosis in London during 1982-91. *BMJ* 1995;310(6985):963 - 1036.
30. van Rie A, Beyers N, Gie RP, Kunneke M, Zietsman L, Donald PR. Childhood tuberculosis in an urban population in South Africa: burden and risk factor. *Arch Dis Child* 1999;80 :433 - 437.
31. Tupasi TE, Radhakrishna S, Quelapio MI, Villa ML, Pascual ML, Rivera AB, et al. Tuberculosis in the urban poor settlements in the Philippines. *Int J Tub Lung Dis* 2000;4 (1):4 - 11.

32. Spence DPS, Hotchkiss J, Williams CSD, Davies PDO. Tuberculosis and poverty. *BMJ* 1993;307(6907):759 - 761.
33. Lienhardt C, Rowley J, Manneh K, Lahai J, Needham D, Milligan P, et al. Factors affecting time delay to treatment in a tuberculosis control programme in a sub-Saharan African country: the experience of The Gambia. *Int J Tub Lung Dis* 2001;5 (3):233 - 239.
34. Wandwalo ER, Morke O. Delay in tuberculosis case-finding and treatment in Mwanza, Tanzania. *Int J Tub Lung Dis* 2000;4 (2):133 - 138.
35. Asch S, Leake B, Anderson R, Gelberg L. Why do symptomatic patients delay obtaining care for tuberculosis? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1244 - 1248.
36. Sherman LF, Fujiwara PI, Cook SV, Bazerman LB, Frieden TR. Patient and health care system delays in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(12):1088 - 1095.
37. Khan A, Walley J, Newell J, Imdad N. Tuberculosis in Pakistan: socio-cultural constraints and opportunities in treatment. *Soc Sci Med* 2000; 50:247 254.
38. Barnhoorn F, Adriaanse H. In search of factors responsible for noncompliance among tuberculosis patients in Wardha District, India. *Soc Sci Med* 1992; 34:291 - 306.
39. Van-Dunem J, Fernandes CA, Ferraz D, Gomes da Silva F, Dias L, Tanuri A, et al. Avaliação laboratorial do desempenho de diferentes testes rápidos e simples para detecção de anticorpos contra VIH-1/VIH-2 em Angola. *Acta Médica Angolana* 2004;142:87 - 97.
40. IBGE. Indicadores IBGE. Rio de Janeiro: Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 1991.
41. Ludermir AB. unemployment, informal work, gender and mental health. *Cad Saúde Pública* 2000; 16(3):647 - 659.
42. Hill PC, Jackson-Sillah D, Donkor SA, Otu J, Richard A, Adegbola A, et al. Risk factors for pulmonary tuberculosis: a clinic-based case control study in The Gambia. *BMC Public Health* 2006;6 (156).
43. Fine PE. BCG vaccination against tuberculosis and leprosy. *Br Med Bull* 1988;44(3):691-703.
44. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Technical Report Series No 854 1995.
45. Centers for Disease Control and Prevention. Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *Morb Mortal Wkly Rep* 1994;43(RR-12):1 - 10.
46. Pereira SM. Efetividade da primeira dose da vacina BCG em crianças contra tuberculose em Salvador, 1990-1999 [Doutorado]. Bahia, Brasil: Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia (UFBA); 2000.
47. The United Nations Children's Fund. The State of the World's Children 2004: girls, education and development. New York: UNICEF; 2004.

48. Lopmana B, Lewis J, Nyamukapa C, Mushati P, Chandiwana S, Gregson S. HIV incidence and poverty in Manicaland, Zimbabwe: is HIV becoming a disease of the poor? 2007;21(suppl 7):S57 - S66.
49. Mbirimtengerenji ND. Is HIV/AIDS epidemic outcome of poverty in sub-saharan Africa? Croat Med J 2007;48:605 - 617.
50. Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MTA. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. Int J Epidemiol 1997; 26(1):224 - 227.
51. Lienhardt C, Fieldin K, Sillah JS, Bah B, Gustafson P, Warndorff D, et al. Investigation of the risk factors for tuberculosis: a case-control study in three countries in West Africa. Int J Epidemiol 2005;34(4):914-923.
52. Cocker R, Mckee M, Atun R, Dimitrova B, Dodonova E, Kuznetsov S, et al. Risk factors for pulmonary tuberculosis in Russia: case-control study. BMJ 2006;332 (7533):85-87.
53. Clark M, Riben P, Nowgesic E. The association of housing density, isolation and tuberculosis in Canadian First Nations communities. Int J Epidemiol 2002;31(5):940-945.
54. Drucker EP, Alcabes P, Bosworth W, Sckell B. Childhood tuberculosis in the Bronx, New York. Lancet 1994; 343(8911):1482-1485.
55. Chaulk CP, Khoo L, Matuszak DL, Israel E. Case characteristics and trends in pediatric tuberculosis, Maryland, 1986-1993. Public Health Reports 1997;112(2):146 - 152.
56. Laguardia J, Mércan-Hamann E. Factores de riesgo para la enfermedad tuberculosa en los casos de SIDA notificados en Brasil, 1980 a 2000. Rev Esp Salud Publica 2003;77 (5):553 - 565.
57. Antunes JLF, Waldman EA. The impact of AIDS, immigration and housing overcrowding on tuberculosis deaths in São Paulo, Brazil, 1994-1998. Soc Sci Med 2001;52(7):1071 - 1080.
58. Souza WV, Carvalho MS, Albuquerque MdF, Barcellos CC, Ximenes RAA. Tuberculosis in intra-urban settings: a Bayesian approach. Trop Med Int Health 2007;12(3):323 - 330.
59. Muniyandi M, Ramachandran R, Gopi PG, Chandrasekaran V, Subramani R, Sadacharam K, et al. The prevalence of tuberculosis in different economic strata: a community survey from South India. Int J Tuberc Lung Dis 2007;11 (9):1042 - 1045.
60. Harling G, Ehrlich R, Myer L. The social epidemiology of tuberculosis in South Africa: A multilevel analysis. Soc Sci Med 2008;66 (2):492 - 505.
61. Demissie M, Kebede D. Defaulting from tuberculosis treatment at the Addis-Ababa tuberculosis centre and factors associated with it. Ethiop Med J 1994;32:97 - 106.
62. Sachs SE, Sachs JD. African's children orphaned by AIDS. Lancet 2004;364(9443):1404.
63. Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, Clark RA, Robertson M, Zolopa AR, et al. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. AIDS 2001;15 (9):1181 - 1183.

64. Santoro-Lopes G, de Pinho AM, Harrison LH, Schechter M. Reduced risk for tuberculosis among Brazilian patients with advanced human immunodeficiency virus infection treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002;34(4):543 - 546.
65. Girardi E, Antonucci G, Vanacore P, Libanore M, Errante I, Matteelli I, et al. Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection. *AIDS* 2000;14 (13):1985 - 1991.
66. Rajeswari R, Chandrasekara V, Suhadev M, Sivasubramaniam S, Sudha G, Renu G. Factors associated with patient and health system delays in the diagnosis of tuberculosis in South India. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6 (9):789 - 795.
67. Demissie M, Lindtjorn B, Berhane Y. Patient and health service delay in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in Ethiopia. *BMC Public Health* 2002;2 (23).
68. Yimer S, Bjune G, Alene G. Diagnostic and treatment delay among pulmonary tuberculosis patients in Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Infectious Diseases* 2005;5 (112).
69. Godfrey-Faussett P, Kaunda H, Kamanga J, van Beers S, van Cleeff M, Kumwenda-Phiri R, et al. Why do patients with a cough delay seeking care at Lusaka urban health centers? A health systems research approach. *INT J TUBERC LUNG DIS* 2002;6 (9):796 - 805.
70. Huong NT, Vree M, Duong BD, Khanh VT, Loan VT, Co NV, et al. Delays in the diagnosis and treatment of tuberculosis patients in Vietnam: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2007;7(110).
71. Leibowitz AA, Taylor SL. Distance to public test sites and HIV testing. *Med Care Res Rev* 2007;64 (5):568 - 584.
72. WHO. WHO. Consultation on human immunodeficiency virus (HIV) and routine childhood immunization. *Wkly Epidemiol Rec* 1987;62:297 -299.
73. WHO. WHO. Joint WHO/UNICEF statement on early immunization for HIV-infected children. *Wkly Epidemiol Rec* 1989;69:48 -58.
74. Sudre P, Hirschel B, Toscani L, Ledergerber B, Rieder HL. Risk factors for tuberculosis among HIV-infected patients in Switzerland. Swiss HIV cohort study. *Eur Respir J* 1996;9(2):279-283.
75. Corbett EL, Churchyard GJ, Clayton T, Herselman P, Williams B, Hayes R, et al. Risk factors for pulmonary mycobacterial disease in South African gold miners. A case-control study. *Am J Resp Crit Care Med* 1999;159(1):94 - 99.
76. Seyler C, Toure S, Messou E, Bonard D, Gabillard D, Anglaret X. Risk factors for active tuberculosis after antiretroviral treatment initiation in Abidjan. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(1):123 - 127.
77. Toledo JR, Castro L, Greco AC, Bartolomeu D, Figueiredo ACM. Risk factors for tuberculosis among human immunodeficiency virus-infected persons. A case-control study in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil (1985-1996). *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2000;95 (4):437-443.

78. Wolday D, Hailu B, Girma M, Hailu E, Sanders E, Fontanet AL. Low CD4+ T-cell count and high HIV viral load precede the development of tuberculosis disease in a cohort of HIV-positive Ethiopians. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7 (2):110 - 116.
79. Chene G, Binquet C, Moreau JF, Neau D, Pellegrin I, Malvy D, et al. Changes in CD4+ cell count and the risk of opportunistic infection or death after highly active antiretroviral treatment. *AIDS* 1998;12 (17):2313 - 2320.
80. Dragsted UB, Mocroft A, Vella S, Viard JP, Hansen AB, Panos G, et al. Predictors of immunological failure after initial response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected adults: a EuroSIDA study. *J Infect Dis* 2004;19 (1):148 - 155.
81. Elenga N, Kouakoussui KA, Bonard D, Fassinou P, Anaky M-F, Wemin M-L, et al. Diagnosed tuberculosis during the follow-up of a cohort of Human Immunodeficiency Virus-infected children in Abidjan, Côte d'Ivoire ANRS 1278 study. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24 (12):1077-1082.
82. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, G. H. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet* 2005;365(9454):130 - 134.
83. Rennert WP, Kilner D, Hale M, Stevens G, Stevens W, Crewe- Brown H. Tuberculosis in children dying with HIV-related lung disease: clinical-pathological correlations. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(9):806 -813.
84. van Rheeën P. The use of the paediatric tuberculosis score chart in an HIV-endemic area. *Trop Med Int Health* 2002;7 (5):435 - 441.

ARTIGO 3* - EFETIVIDADE DA PRIMEIRA DOSE DA VACINA BACILLE CALMETTE-GUÉRIN EM CRIANÇAS INFECTADAS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIENCIA HUMANA (HIV).

EFFECTIVENESS OF THE FIRST BCG DOSE AGAINST TUBERCULOSIS AMONG HIV-INFECTED CHILDREN

* Pré-formatado para submissão ao periódico **AIDS**

RESUMO

Fundamento: O efeito protetor do BCG contra as formas graves de tuberculose está perfeitamente estabelecido. A efetividade da BCG em crianças infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) na África subsaariana é desconhecida. Angola, país situado nesta região da África, pode subsidiar para o conhecimento da efetividade do BCG vacina em crianças infectadas pelo HIV na região.

Objetivo: estimar o efeito protetor da primeira dose da vacina Bacille Calmette-Guérin (BCG) contra a tuberculose em crianças infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV).

Desenho de estudo: estudo de caso controle de base hospitalar. A população de estudo foram crianças HIV positivas de 18 meses a 13 anos de idade. Casos foram crianças co-infectadas com TB independentemente da forma clínica e os controles crianças apenas infectadas pelo HIV do mesmo hospital. A presença de cicatriz vacinal foi tomada como “indicador de vacinação pelo BCG. O diagnóstico de TB foi realizado com base nas recomendações da Organização Mundial de Saúde, adaptada para países com endemia de HIV.

Resultados: a análise foi realizada entre 230 casos e 672 controles. A efetividade bruta foi 8% (IC 95%: -26 a 32) e a ajustada foi 30% (IC 95%: -75 a 72).

Conclusões: o presente estudo sugere que a BCG não tem efeito protetor contra a tuberculose em crianças infectadas pelo HIV. Outros estudos devem avaliar o seu efeito nas formas graves da tuberculose nestas crianças e o efeito protetor para todas as formas em locais, onde a vacina é efetiva para crianças com sorologia negativa.

Palavras – chave: Tuberculose; vacina BCG; efeito protetor; infecção por HIV; caso - controle.

Abstract

Background: The protective effect of Bacille Calmette-Guérin (BCG) against severe forms of tuberculosis has been fully established. The effectiveness of BCG among children infected with the human immunodeficiency virus (HIV) in sub-Saharan Africa is unknown. Angola, a country in this region of Africa, may contribute towards understanding the behavior of the vaccine in HIV infected children in this region.

Objective: To estimate the protective effect of the first dose of the BCG vaccine against tuberculosis among HIV-infected children.

Study design: This was a hospital-based case-control study. The study population consisted of HIV-infected children aged 18 months to 13 years. The cases were children coinfecting with tuberculosis, independent of the clinical form, and the controls were children who only had HIV, at the same hospital. The presence of a vaccinal scar was taken as a proxy for BCG vaccination. The tuberculosis diagnoses were made based on the World Health Organization's recommendations, as adapted for countries with endemic HIV.

Results: The analysis was carried out on 230 cases and 672 controls. The unadjusted effectiveness was 8% (95% CI: -26 to 32) and the adjusted effectiveness was 30% (95% CI: -75 to 72).

Conclusions: The present study suggests that BCG does not have a protective effect against tuberculosis among HIV-infected children. Other studies should assess its effect on severe forms of tuberculosis among HIV-infected children and its protective effect against all forms in places where the vaccine is effective for HIV-negative children.

Key words: Tuberculosis; BCG vaccine; protective effect; HIV infection; case-control.

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) continua a ser um problema de saúde pública em todo o mundo com incidência crescente. Prossegue a sua história de doença e óbito de mais de 3.000 anos[1], infectando atualmente cerca de um terço da população mundial e sendo responsável por 2 milhões de óbitos anualmente [2, 3]. Os meios usados para prevenir e controlar a TB incluem a melhoria das condições socioeconômicas, a busca ativa de casos, o tratamento da TB latente, o diagnóstico e tratamento no quadro da estratégia DOTS e a vacinação pelo BCG [4-8].

A melhoria das condições socioeconômicas é morosa de alcançar e a busca ativa de casos, assim como a implantação da estratégia DOTS requerem programas de controle organizados que apostem na horizontalização dos cuidados, o que é uma realidade longínqua nos países da África subsaariana. A associação da TB com a infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) / Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), assim como a emergência de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* (M.T.) resistentes aos fármacos usados nos regimes padrão, têm enfatizado a necessidade de medidas preventivas e o rigor no uso dessas drogas para combater as ditas infecções.

A vacina de Bacille Calmette-Guérin (BCG), usada em humanos desde 1921 [9] é a vacina mais amplamente usada no mundo com mais de três bilhões de doses administradas e é a única vacina atualmente disponível para a prevenção da TB e lepra. Todavia, os benefícios e desvantagens da BCG têm sido debatidos desde o início do seu uso.

A segurança, a perda da sensibilidade da tuberculina como reagente diagnóstico e principalmente a falência da BCG contra a TB em vários ensaios clínicos realizados nos países em desenvolvimento, de que é paradigma o de Chingleput na Índia [10], têm constituído os elementos chave do debate em torno da BCG. Em 17 ensaios clínicos e 10 estudos de caso–controle a efetividade variou desde a ausência de proteção até 83% de proteção [11].

Os dados disponíveis sugerem de maneira consistente que a BCG confere proteção contra as formas graves, com efetividade estimada variando entre 64% e 86%[11, 12] e que a efetividade não parece depender da cepa vacinal usada [13, 14].

A pandemia da AIDS que assola a África a sul do Saara, colocou desafios acrescidos à vacina BCG, nomeadamente no que tange à sua segurança e efetividade. Vários estudos nos últimos anos têm referido risco considerável, a curto e médio prazo, associado à vacina BCG em crianças infectadas pelo HIV [15-19]. Em consequência, a Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2007, alterou as recomendações, sobre a vacinação pelo BCG em crianças infectadas pelo HIV [20].

Em Angola a BCG tem sido administrada desde os anos 70. A vacina é administrada ao nascimento, ou no primeiro contato com a instituição de saúde na região deltóide do braço esquerdo. A cepa de vacina BCG utilizada é a BCG-Connaught (BCG vaccine®, Sanofi – aventis, Quebec, Canadá), administrada na dose recomendada pelo fabricante: 0,05 ml.

Os estudos sobre a efetividade em infectados pelo HIV têm sido até ao presente, principalmente realizados em adultos [21, 22], não sendo possível, com os estudos disponíveis na literatura, obter-se conclusões definitivas acerca da efetividade da vacina BCG na proteção contra TB em crianças e adultos infectados pelo HIV [23].

O presente propôs-se avaliar a efetividade da primeira dose da vacina BCG contra a TB em crianças infectadas pelo HIV, em um hospital terciário da África subsaariana.

DOENTES E MÉTODOS

Desenho de estudo

Foi realizado um estudo de tipo caso-controle, hospitalar, em crianças HIV positivas dos 18 meses aos 13 anos de idade atendidas em um hospital de nível terciário em Angola. Os casos foram crianças diagnosticadas como tuberculosas no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2005 e foram selecionados três controles para cada caso do mesmo hospital. Os controles foram crianças apenas infectadas pelo HIV.

As crianças foram alocadas para investigação de TB, de acordo com pelo menos um dos seguintes critérios de suspeição para TB [24]: Contacto com caso provado ou suposto com TB; doença que persistiu após sarampo ou coqueluche; febre e/ou tosse por mais de 2 semanas após tratamento (inclusive antibiótico para patógenos comuns); perda de peso / falência em ganhar peso / desnutrição moderada a severa; linfadenopatia generalizada e/ou linfadenite regional; síndrome meníngeo, gibosidade torácica; alterações à radiografia de tórax que não melhoraram após tratamento antibiótico para agentes comuns.

Local e população de estudo

Luanda é cidade capital de Angola, com uma população estimada de 4 milhões de habitantes, que representa 25% do total da população de aproximadamente 16.1 milhões de habitantes (números referentes ao ano de 2005). A prevalência de TB em Angola foi de 333 por 100.000 habitantes em 2005.

A população sob estudo foram crianças dos 18 meses aos 13 anos de idade, atendidas no Hospital Pediátrico David Bernardino (HPDB), Angola, no período de Janeiro de 2005 a Dezembro de 2006. O HPDB é referencia nacional para o tratamento de TB e AIDS, e o tratamento é gratuito.

Definição de casos e controles

Foram considerados casos, confirmados ou prováveis, de acordo com os critérios abaixo (definição da OMS [24] ajustada)

Tuberculose

1. Diagnóstico confirmado^(a):

- a) detecção por microscopia ou por cultura do bacilo tuberculoso em tecidos ou secreções*
- b) identificação do bacilo tuberculoso como sendo o *Mycobacterium tuberculosis* à cultura

2. Diagnóstico provável^(b):

- a) história de contacto com caso suposto ou confirmado de TB.
 - b) teste tuberculínico ≥ 5 mm
 - c) radiografia de tórax sugestiva
 - d) aspecto histológico sugestivo em material de biópsia
 - e) exame citoquímico de fluidos orgânicos (liquido pleural, liquido cefalorraquideo, liquido peritoneal) compatível.
 - f) resposta favorável ao tratamento anti-tuberculose
- a) um dos critérios enumerados; *: necessárias duas amostras positivas à microscopia se fluido ou secreção pulmonar
- (b) diagnóstico provável: se verificadas pelo menos três das alíneas

Foram considerados controles as crianças com infecção pelo HIV, observadas e ou internadas no mesmo hospital, mas sem evidência clínica de TB.

Determinação da exposição e procedimentos para a coleta da informação.

Como exposição principal foi considerada a primeira dose da BCG e a vacinação foi aferida pela presença de cicatriz vacinal, observada na região deltóide do braço esquerdo, uma área plana de 4-7 mm de diâmetro, arredondada, levemente deprimida e de bordos irregulares [25]. O resultado foi

codificado como presente, ausente e duvidoso, tendo sido estes últimos excluídos da pesquisa. A leitura foi realizada por enfermeiras, que desconheciam o desfecho em estudo. A cada criança era atribuído um código que foi mantido secreto até à obtenção dos exames que permitiriam concluir pela inclusão nos casos ou nos controles, ou decidir pela exclusão.

Procedeu-se à entrevista estruturada, com base no questionário, realizada por um dos elementos da equipe de pesquisa que desconhecia qual a principal exposição em estudo e o desfecho específico em investigação.

O pessoal envolvido na realização dos exames complementares (radiografias, bioquímica, histopatologia, microbiologia) desconhecia a exposição (vacina BCG) e o desfecho em estudo (TB). Os dados foram codificados, verificados, e introduzidos em regime de dupla entrada. Ao final o pesquisador responsável, desconhecendo a condição de vacinado ou não vacinado, reuniu os dados referentes a cada criança e em função deles, alocava a criança à condição de caso (confirmado ou provável) ou controle.

Exames de diagnóstico

Infecção pelo HIV

O diagnóstico de infecção pelo HIV foi realizado de acordo com as normas Ministério da Saúde da República de Angola [26]: dois testes rápidos sucessivos, Determine® (Abbot Diagnostic, USA) e UniGold® (Trinity Biotech, Ireland). Se o primeiro foi negativo, o indivíduo foi considerado não infectado; se os dois foram positivos o indivíduo foi considerado infectado e se os testes foram discordantes o estado sorológico foi decidido mediante a realização do Western-Blot. [(Gaifar®, Postdam, Germany)].

Contagem de subpopulações de linfócitos T

A contagem de linfócitos T CD4⁺ por mm³ e suas percentagens foram determinadas por citometria de fluxo de acordo com as recomendações do fabricante (FACSort®, Becton Dickinson, San Jose, CA, USA), usando sangue total. O grau de imunodeficiência foi definido com base na percentagem de linfócitos T CD4⁺ em função do grupo etário de acordo com os critérios revisados do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [27].

Teste tuberculínico

O teste tuberculínico foi realizado pela técnica de Mantoux e seguiu as recomendações da OMS. Foi usado PPD-RT 23 2UT/0,1 ml (Statens Serum Institute, Copenhagen, Denmark), com leitura

da enduração às 72 horas, realizada por enfermeiros treinados, segundo as normas da OMS, que desconheciam o objetivo da pesquisa.

Baciloscopia e Cultura para *Mycobacterium tuberculosis*

A baciloscopia e cultura foram realizadas no laboratório de micobacteriologia do Instituto Nacional de Saúde Pública de Angola.

O material para a realização da cultura e baciloscopia nos casos de suspeita de tuberculose pulmonar foi obtido mediante aspirado gástrico (em crianças de idade menor ou igual a cinco anos) e expectoração espontânea ou encorajada em crianças maiores de cinco anos. Não foi realizada, porque indisponível, a técnica do escarro induzido.

A coleção das (três) amostras foi realizada em três dias sucessivos, pela manhã, após jejum durante toda a madrugada precedente. Após a coleta o material foi adicionado a solução salina fosfatada (para neutralização), conservada em recipiente hermeticamente fechado à temperatura de $\pm 4^{\circ}\text{C}$, por período não superior a 48 horas, sempre que não foi possível a análise imediata do material. Para a coleta de outras secreções e fluidos orgânicos (líquido cefalorraquideo, pleural), apenas uma amostra para cultura foi requerida e foram seguidos os mesmos procedimentos de armazenamento e análise. A coloração Ziehl-Neelsen e a cultura em meio sólido Lowenstein-Jensen foram usadas. O período de incubação para as culturas foi de oito semanas.

Dimensão mínima da amostra

Foi estimada uma dimensão mínima de amostra de 225 casos e 675 controles, com base numa relação de três controles para cada caso, assumindo um efeito protetor de 36% [28], com uma cobertura vacinal estimada de 62%, [29] um poder de 80% e uma precisão de 95%. Usou-se o módulo “*epitable*” do programa estatístico Epi Info, versão 6.04 d (2001; CDC, Atlanta, GA). A análise foi realizada com 902 crianças (230 casos e 672 controles).

Análise estatística dos dados

A análise foi realizada usando os programas estatísticos Epi Info versão 6.04d e SPSS 11.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, USA). A análise univariada e estratificada, incluíram a razão de produtos cruzados (*odds ratio* (OR)) bruta e ajustada, com intervalo de confiança de 95%. A efetividade da vacina foi estimada como $(1-OR) \times 100$ [30]. A análise ajustada foi realizada usando modelos de regressão logística.

Um modelo de regressão logística foi usado considerando como variável dependente a TB (diagnóstico confirmado, diagnóstico provável e diagnóstico global), e a cicatriz vacinal como principal

variável explanatória. As variáveis consideradas potencialmente confundidoras foram agrupadas em blocos de variáveis: biológicas (idade, sexo); estrutura familiar (orfandade, irmão falecido por AIDS e relação de parentesco com o responsável); cuidados de saúde (local de recrutamento, vacinas registradas de acordo com o programa alargado de vacinação (PAV), registro de vacina BCG no cartão, regularidade de consultas de AIDS, adesão à medicação anti-retroviral, distância ao centro de saúde); condição socioeconômica (escolaridade do responsável, inserção do responsável no mercado produtivo, renda familiar, aglomeração intradomiciliar, condições de moradia) e condição clínica (forma de transmissão do HIV, história pregressa de TB e de pneumonia, contacto com TB, estado nutricional, categoria clínica da infecção HIV e grau de imunodeficiência). A investigação dos fatores de confundimento foi realizada seguindo várias etapas:

- a) critérios para variável de confundimento: ter uma $OR \geq 1.4$ e / ou valor $p \leq 0.20$, na associação com TB apenas em não vacinados e / ou na associação com a exposição (cicatriz vacinal) apenas nos controles, na análise univariada.
- b) Ajustamento das variáveis pertencentes a um mesmo bloco entre si. Persistiram como confundidoras aquelas com valor $p \leq 0,10$.
- c) Ajustamento da OR da associação da vacina BCG e TB para as variáveis biológicas, da estrutura familiar, dos cuidados de saúde, da condição socioeconômica e da condição clínica. A variável faixa etária foi mantida em todo o processo de ajustamento por blocos. (Tabela 4)

O ajustamento da efetividade do BCG foi realizado com as variáveis que inicialmente cumpriram os critérios para variáveis de confusão, consideradas dentro do bloco a que pertenciam. Estas variáveis foram em seguida, todas incluídas no modelo de regressão logística, permanecendo apenas aquelas com valor $p \leq 0,05$, como variáveis de ajustamento do BCG (Tabela 5).

Quando do cálculo da sensibilidade e especificidade da cicatriz vacinal em relação aos distintos padrões ouro (Tabela 3), considerou-se, para garantir a comparabilidade dos dados, aquelas crianças que tinham ao mesmo tempo informação do responsável e cartão de vacinas ou seja 502 crianças. Na análise ajustada do efeito protetor, com o objetivo de reduzir a vulnerabilidade ao erro e melhorar a qualidade do padrão ouro, foram selecionadas as crianças que tinham cartão de vacinas. Este procedimento determinou que o universo de crianças consideradas com cartão (Tabela 5) tenha sido de 541 e não de 502.

Aprovação do comitê de ética

O estudo obteve a aprovação do comitê de ética do HPDB, Angola. Foi obtido o consentimento informado escrito dos responsáveis pelas crianças participantes no estudo.

RESULTADOS

Seleção da população do estudo

Duzentos e trinta e um casos e seiscentos e noventa e três controles foram recrutados. Dos 230 casos 156 (67,8%) foram recrutados da enfermaria; assim como 222 (33%) dos 672 controles. Um caso foi excluído por que se ficou a conhecer durante a investigação o desfecho em estudo. Um total de vinte e um controles foram excluídos: 13 por recusa primária (aceitação verbal para participar, mas recusa em assinar o termo de consentimento), três por cicatriz vacinal duvidosa, e cinco por aceitação inicial e posterior recusa em participar (recusa a meio da investigação pós assinatura do termo de consentimento). O caso foi excluído porque se ficou a saber na radiologia a hipótese de diagnóstico. A análise foi realizada com uma população de 672 controles e 230 casos (56 foram casos confirmados: 13 por cultura e 43 por baciloscopia; e 174 foram casos prováveis), como mostra a Figura 1.

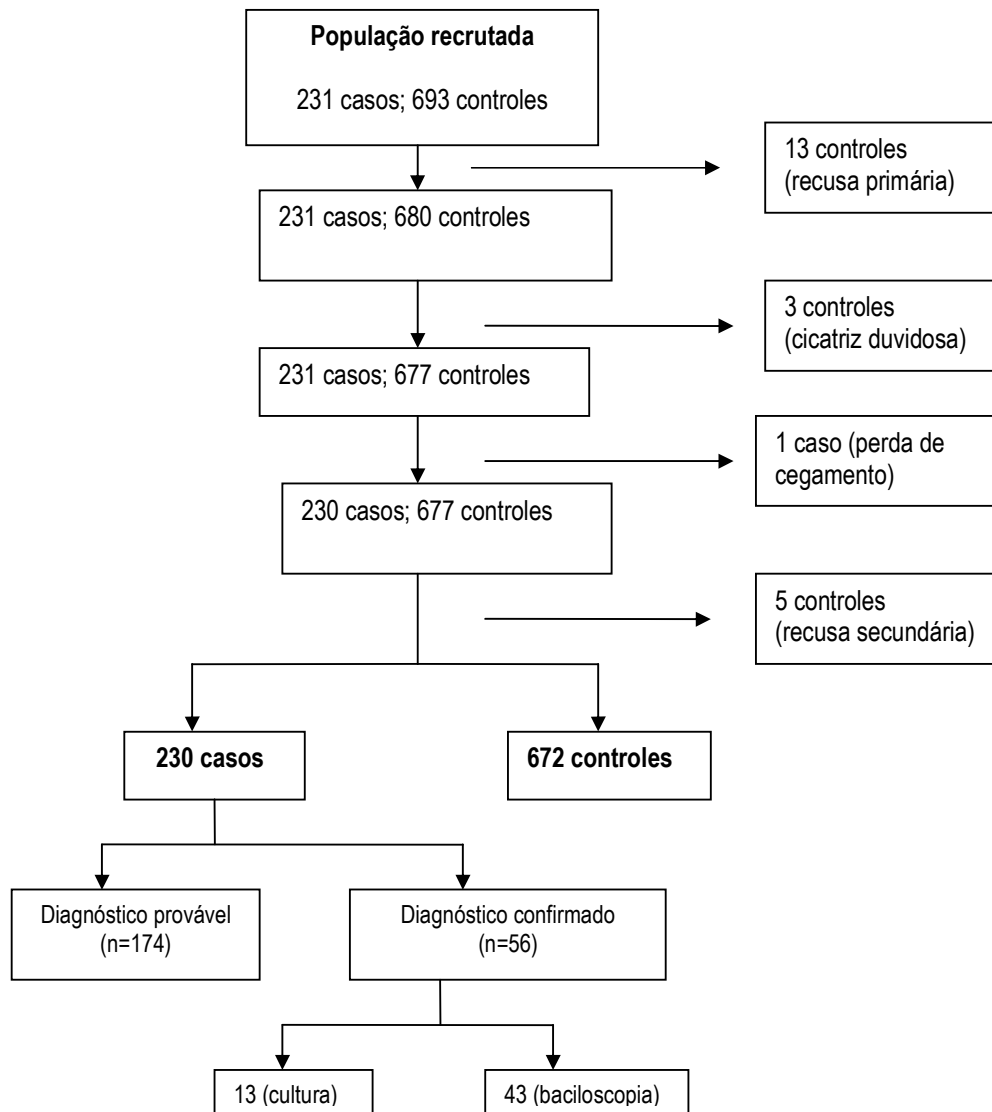


Figura 1. Seleção da população de estudo.

Dos duzentos e trinta casos, 200 (86,9% do total de casos) eram formas intrapulmonares das quais 4 (2,0%) tinham compromisso pleural severo. Das formas extrapulmonares, 30 no total, 13 (43%) eram TB miliar, 5 (17%) TB ganglionar e igualmente 5 eram meningites.

Trinta e cinco casos (15,2%) eram menores de 37 meses, 95 (41,3%) tinham idade compreendida entre 37 meses e 60 meses e 100 (43,5%) tinham mais de 60 meses de idade; 121 (52,6%) eram do sexo masculino.

Do total de 672 controles 248 (36,9%) eram menores de 37 meses, 272 (40,5%) tinham de 37 meses a 60 meses de idade e 152 (22,6%) eram maiores de 60 meses; 353 controles (52,5%) eram do sexo feminino.

A mediana da idade das crianças foi de 3,75. As crianças maiores de 61 meses tiveram chance mais elevada de TB.

Tabela 1 - Associação entre fatores de risco biológicos e TB. Hospital Pediátrico David Bernardino (Angola): jan. 2005 - dez. 2006.

Variável	OR (IC 95%)	Valor p
Faixa etária (meses)		
≤ 36	1,00	
37-60	2,48 (1,62 a 3,78)	< 0,001
≥61	4,66 (3,02 a 7,20)	< 0,001
Sexo		
Feminino	1,00	
Masculino	1,22 (0,90 a 1,67)	0,18

OR: razão de produtos cruzados; IC: Intervalo de confiança.

Nas crianças que desenvolveram TB, 62,6% (144/230) apresentavam cicatriz vacinal. Observou-se que entre os controles 433 (64,4%) eram vacinados. Estes resultados são similares aos observados quando se consideram de forma independente, as categorias de diagnóstico confirmado e provável

Quando considerado o diagnóstico de TB para todas as categorias de diagnóstico em conjunto, das 577 crianças com cicatriz vacinal, 25,0% (144/577) desenvolveram TB. Nas categorias de diagnóstico confirmado e diagnóstico provável, o percentual de crianças com cicatriz

vacinal que desenvolveram TB foi respectivamente 7,7% (36/469) e 19,9% (108/541), como se observa na Tabela 2.

Tabela 2 – Odds Ratio e Efetividade da associação entre vacinação pelo BCG e TB de acordo com as diferentes categorias de diagnóstico. Hospital Pediátrico David Bernardino (Angola):Jan.2005 – Dez. 2006.

Variável	Tuberculose (todas as categorias de diagnóstico)		Controle		OR (IC 95%)	Valor p	(1-OR) (%) (IC 95%)
	N	%	N	%			
Vacina BCG							
Não	86	37,4	239	35,6	1,00		
Sim	144	62,6	433	64,4	0,92 (0,68 a 1,26)	0,62	8 (-26 a 32)
Total	230	25,5	672	74,5			
Variável	Tuberculose (diagnóstico confirmado)		Controle		OR (IC 95%)	Valor p	(1-OR) (%) (IC 95%)
	N	%	N	%			
Vacina BCG							
Não	20	35,7	239	35,6	1,00		
Sim	36	64,3	433	64,4	0,99 (0,54 a 1,82)	0,90	1 (-82% a 46%)

Total	56	7,7	672	92,3			
--------------	----	-----	-----	------	--	--	--

Variável	Tuberculose (diagnóstico provável)		Controle		OR (IC 95%)	Valor p	(1-OR) (%) (IC 95%)
	N	%	N	%			
Vacina							
BCG							
Não	66	37,9	239	35,6	1,00		
Sim	108	62,1	433	64,4	0,90 (0,63 a 1,29)	0,62	10 (-29 a 37)
Total	174	20,6	672	79,4			

BCG: Bacille Calmette-Guérin; TB: tuberculose; OR: razão de produtos cruzados; IC: Intervalo de confiança; (1-OR)(%): efetividade da BCG.

A validade da cicatriz vacinal variou de acordo com o padrão ouro usado. A sensibilidade foi maior quando o padrão ouro foi o cartão de vacinas, 91,6%, e a informação dos responsáveis em crianças com cartão de vacinas, 89,8%. A especificidade foi mais alta quando o padrão ouro foi a informação dos responsáveis em crianças independentemente de terem cartão vacinas, 94,1%; e nas crianças com cartão vacinas cuja informação foi obtida dos responsáveis (93,1%), como se observa na Tabela 3.

Tabela 3 – Sensibilidade, especificidade e IC 95% da cicatriz vacinal BCG comparada com cartão de vacinas e informação do responsável. Hospital Pediátrico David Bernardino (Angola):Jan.2005 – Dez. 2006.

Validade da cicatriz vacinal BCG		
Padrão ouro	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)
Cartão de vacinas (n = 502)	91,6 (88,4 a 94,0)	90,5 (81,6 a 95,5)
Informação do responsável em crianças com cartão de vacinas (n = 502)	89,8 (86,4 a 92,4)	93,1 (83,9 a 97,4)
Informação do responsável (n = 765)	81,3 (78,0 a 84,2)	94,1 (87,7 a 97,4)

BCG: Bacille Calmette-Guérin; IC: Intervalo de confiança.

O ajustamento da OR da associação do BCG e TB para as variáveis que foram de confundimento, revelou uma variação da OR de 0,79 a 1,14. Persistiu a ausência de significância estatística da associação entre o BCG e a TB, não se verificando alterações relevantes da amplitude dos intervalos de confiança (Tabela 4).

Tabela 4 - Odds ratio ajustada para as variáveis biológicas, da estrutura familiar, dos cuidados de saúde, da condição socioeconômica e da condição clínica da associação da vacina BCG e TB. Hospital Pediátrico David Bernardino (Angola): jan. 2005 - dez. 2006.

Variáveis	OR _{ajustada}	IC95%	Valor p
BCG (ajustada pelas variáveis biológicas)*	0,88	0,64 a 1,21	0,42
BCG (ajustada pelas variáveis da estrutura familiar)**	0,85	0,57 a 1,26	0,41
BCG (ajustada pelas variáveis dos cuidados de saúde)***	0,79	0,40 a 1,56	0,50
BCG (ajustada pelas variáveis da condição socioeconômica)****	0,91	0,66 a 1,27	0,59
BCG (ajustada pelas variáveis da condição clínica)*****	1,14	0,78 a 1,65	0,49

BCG: Bacille Calmette-Guérin; **TB:** tuberculose; **OR:** razão de produtos cruzados; **IC:** intervalo de confiança; *. Idade; **. Idade, orfandade, irmão falecido por AIDS; ***. Idade, local de recrutamento, adesão à medicação ARV, distância ao centro de saúde, regularidade de consultas AIDS; ****. Idade, inserção no mercado produtivo, aglomeração intradomiciliar, condições de moradia; *****. Idade, história pregressa de pneumonia, categoria clínica do CDC, grau de imunodeficiência.

A mediana da idade das crianças foi de 3,66 naquelas com cartão de vacinas e de 3,91 para aquelas que não tinham cartão de vacinas.

A efetividade bruta e ajustada, quando foram consideradas todas as categorias de diagnóstico, foi 8% (IC 95%: -26 a 32) e 30% (IC 95%: -75 a 72) respectivamente. Quando estimada no subgrupo com cartão de vacinas (n=541), a efetividade bruta foi de 29% (IC 95%: -14 a 56) se considerado o cartão de vacinas e de 16% (IC 95%: -32 a 47) se a cicatriz vacinal foi assumida como critério para vacinação pelo BCG (Tabela 5).

Tabela 5 – Efetividade bruta e ajustada baseada na presença de cicatriz BCG para todas as crianças; efetividade bruta baseada no cartão de vacinas e na cicatriz vacinal em crianças com cartão de vacinas. Hospital Pediátrico David Bernardino (Angola): jan. 2005 - dez. 2006.

	OR (IC 95%)		(1-OR)(%) (IC 95%)	
	Bruta	Ajustada*	Bruta	Ajustada*
Todas as crianças com base na cicatriz vacinal (n= 902)	0,92 (0,68 a 1,26)	0,70 (0,28 a 1,75)	8 (-26 a 32)	30 (-75 a 72)
Crianças com cartão de vacinas (n=541)				
Com base no cartão	0,71 (0,44 a 1,14)	_____	29 (-14 a 56)	_____
Com base na cicatriz vacinal	0,84 (0,53 a 1,32)	_____	16 (-32 a 47)	_____

* ajustada para irmão falecido por AIDS, regularidade de consultas, adesão à medicação anti - retroviral, grau de imunodeficiência e classificação clínica pelo CDC; variáveis que se mantiveram estatisticamente significantes à análise multivariada por blocos.

BCG- Bacille Calmette-Guérin ; ; IC: intervalo de confiança; OR: razão de produtos cruzados; (1-OR)(%): efetividade

De forma exploratória, foi avaliada a efetividade do BCG considerando as formas intrapulmonares e extrapulmonares de TB. Dentre as crianças com formas intrapulmonares de TB, 62,0% das crianças eram vacinadas, percentual próximo ao observado entre os controles (64,4%). Outrossim, nas formas extrapulmonares, 66,6% dos casos de TB eram vacinados, assim como 64,4% dos controles. A efetividade das formas intrapulmonares 10% (IC 95%: -26 a 36) foi próxima da efetividade bruta para todas as crianças (Tabela 6).

Tabela 6 – Odds Ratio e Efetividade da associação entre vacinação pelo BCG e TB (intrapulmonar e extrapulmonar). Hospital Pediátrico David Bernardino (Angola): jan. 2005 - dez. 2006.

Variável	Tuberculose intrapulmonar		Controle		OR (IC 95%)	valor p	(1-OR) (%) (IC 95%)
	N	%	N	%			
Vacina BCG							
Sim	124	62,0	433	64,4	0,90 (0,64 a 1,26)	0,58	10 (-26% a 36%)
Não	76	38,0	239	35,6	1,00		
Total	200	22,9	672	77,1			

Variável	Tuberculose extrapulmonar		Controle		OR (IC 95%)	valor p	(1-OR) (%) (IC 95%)
	N	%	N	%			
Vacina BCG							
Sim	20	66,7	433	64,4	1,10 (0,48 a 2,57)	0,96	-10 (-157 a 52)
Não	10	33,3	239	35,6	1,00		
Total	30	4,3	672	95,7			

BCG: Bacille Calmette-Guérin; TB: tuberculose; OR: razão de produtos cruzados; IC: intervalo de confiança; (1-OR)(%): efetividade

A mediana da idade das crianças com formas intrapulmonares foi de 4,83 anos e foi de 4,96 para crianças com formas extrapulmonares. Estes dados de forma geral são consistentes com a falta de efeito protetor da vacina BCG contra TB.

DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo realizado em Angola, para avaliar o efeito protetor da BCG em crianças. Os achados sugerem que a primeira dose do BCG não tem efeito protetor contra a TB, em crianças infectadas pelo HIV, tendo o intervalo potencial de efetividade variado de -26% a 32%. Considerando apenas os casos confirmados a efetividade foi de 1% e passou para 10% quando considerados apenas os casos prováveis, em ambas as situações sem diferença estatisticamente significativa.

A ausência de efeito protetor do BCG contra a TB persistiu mesmo após o controle das variáveis potencialmente confundidoras, corroborando o achado de outro estudo realizado em crianças HIV positivas na Zâmbia em que não foi observado nenhum efeito protetor (OR:1; IC95%: 0,2-4,6) [31].

Os estudos sobre a efetividade do BCG em crianças infectadas pelo HIV, salvo o acima reportado, são inexistentes, o que limita a natureza e qualidade das comparações estabelecidas.

Várias têm sido as explicações para a falência do BCG em prevenir a ocorrência de TB nomeadamente, o inadequado manuseamento e armazenamento da vacina, a desnutrição, a resposta diminuída à vacina determinada por fatores genéticos, a coexistência de outras doenças infecciosas e a infecção anterior por micobactérias não tuberculosas (MNT) transportadores de epítomos de reação cruzada [32, 33].

Um primeiro grupo de razões para a falência do BCG relaciona-se com a formação e leitura da cicatriz vacinal. A leitura da cicatriz vacinal tem sido utilizada como indicador de vacinação passada e constitui prática padrão para avaliar o efeito protetor do BCG em estudos retrospectivos [34]. Todavia mesmo em crianças vacinadas, a cicatriz pode estar ausente devida à administração de doses mais baixas da vacina na infância, à dificuldade em injetar toda a quantidade de vacina e à relativamente fraca resposta imunológica local em crianças pequenas; ou pode ainda a cicatriz desaparecer com o tempo [35].

Por outro lado a formação de cicatriz depende da idade da vacinação (quanto mais cedo ocorrer a vacinação, maior a probabilidade de não se formar a cicatriz) [36, 37] e é sexo dependente, sendo a sua formação mais freqüente no sexo masculino [38]. Outras cicatrizes podem mimetizar a cicatriz da BCG, como as cicatrizes decorrentes de trauma e as cicatrizes provenientes de atos decorativos [39]. Seria um subsidio relevante para a discussão o conhecimento da proporção de crianças vacinadas em Angola que desenvolvem e mantêm cicatriz após vacinação pelo BCG, pois foi relatado que esta proporção se situa em 60% na Suécia em crianças avaliadas 14 anos após vacinação [40] e em 98,9% em crianças na Índia 4 anos após vacinação [10]; mesmo sabendo que não

está perfeitamente estabelecida a relação entre a presença de cicatriz vacinal e imunidade contra a TB conferida pela BCG.

Para minimizar este viés relacionado à cicatriz vacinal, a leitura da cicatriz foi realizada por pessoal devidamente treinado e excluídas 3 crianças cuja cicatriz era duvidosa (cf. seleção da população do estudo). Outro achado que sugere não ter ocorrido o viés de classificação importante, foram os resultados da validade da cicatriz vacinal como indicador de vacinação, que revelaram sensibilidade e especificidade aceitáveis.

A ausência de cicatriz em vacinados pode ter influído na efetividade obtida, pois os vacinados sem cicatriz foram considerados não vacinados, gerando um erro de classificação não diferencial, o que igualaria ambos os grupos e minimizando o efeito protetor da vacina.

Um segundo grupo de razões discutidas para a falência do efeito protetor da BCG contra a TB, tem a ver com os diferentes mecanismos de doença na TB. A TB ocorre por vários mecanismos patogênicos, tais como progressão rápida de infecção primária, reativação de infecção latente e reinfeção exógena, sendo estes dois últimos mecanismos mais comuns em crianças maiores. Os diferentes mecanismos patogênicos implicariam respostas imunológicas distintas, podendo a eficácia do BCG variar de acordo com cada um destes mecanismos [21]. Tem sido colocada a hipótese de que o BCG tem elevado efeito protetor contra formas de doença recentemente adquiridas e efeito pouco importante contra as formas devidas à reativação endógena, como observado no estudo realizado na região subtropical da Austrália [41]; apoio adicional a esta hipótese provém do efeito protetor bem estabelecido do BCG contra as formas graves de TB em crianças [11, 12], que são de tipo infecção primária progressiva. O presente estudo, pelas suas características não pode contribuir para este debate.

O terceiro grupo de razões relaciona-se com a elevada prevalência por MNT, explicação mais consensual para a falência da BCG nos trópicos. O BCG, uma vacina viva atenuada parece ser particularmente sensível à influencia de respostas imunes pré-existentes aos antígenos partilhados com algumas cepas de MNT [42]. A sensibilização prévia a MNT interfere com a vacinação pelo BCG, assertiva alicerçada nas seguintes observações: o achado de forte efeito protetor nos ensaios em que foram excluídos os sujeitos com teste tuberculínico (TT) positivo [43]; o efeito protetor do BCG observado em neonatos antes de qualquer exposição significativa às MNT [11, 44]; a baixa taxa de conversão e menor diâmetro do TT, assim como rápida diminuição da resposta depois do BCG em

áreas com elevada sensibilização com MNT (Índia e Egito) comparativamente à observada em áreas com mínima exposição às MNT como a Dinamarca [10, 45].

A maior prevalência de MNT, que funcionaria como uma vacina “natural”, na região peri-equatorial, remete para a latitude geográfica, a discussão sobre a variabilidade observada no efeito protetor do BCG [46]. Tem sido observada a falência do BCG contra a TB, nos países tropicais numa extensão de até 30° de latitude do Equador, em contraposição ao que ocorre com o efeito protetor do BCG contra a hanseníase nos países situados nessa latitude, como ilustrado nos estudos em que a atividade da mesma vacina BCG foi avaliada na mesma população: 54 vs 11% no Malawi [47], 81% vs 22% no Kenia [48] e 22% vs -5% no sul da Índia *apud* Zodpey [49]. É hoje aceite que, a maior exposição a MNT, que ocorre nas regiões peri-equatoriais, provavelmente induz um nível de imunidade contra a TB equivalente ou superior à fornecida pelo BCG [11, 33, 45, 50].

Um argumento contra a exposição prévia a MNT como causa para a falência da BCG relaciona-se com a política de vacinação em Angola relativamente à BCG, que é administrada ao nascer ou “no primeiro contato com o posto de saúde”, e, portanto as crianças teriam – em tese – maior probabilidade de serem vacinadas antes do contato com MNT. Entretanto, a possibilidade da interferência das MNT no efeito protetor observado no presente estudo não pode ser afastada pelo seguinte: não ter sido registrada a idade de vacinação, mas o percentual de partos assistidos por pessoal de saúde pode sugerir um “contato tardio com o posto de saúde”, possibilitando o contato anterior com MNT. Outra questão que se coloca tem a ver com o desconhecimento da prevalência de MNT em Angola.

Finalmente, em crianças HIV positivas, a disfunção humoral que precede a disfunção e depleção linfocitária [51], interferindo com a produção de anticorpos em resposta ao BCG, pode ajudar a explicar a falência do BCG nessas crianças, uma vez que a produção de anticorpos em resposta ao BCG, melhora a imunidade celular por aumento da proliferação celular e aumenta a produção de interferon gama nos linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ específicos contra o MT [52].

A sensibilidade (91,6% - 81,3%) e especificidade (90,5% - 94,1%) da leitura da cicatriz vacinal foram aceitáveis. Quando foi considerado apenas o cartão de vacinas como padrão ouro, a sensibilidade (91,8%) foi semelhante à obtida por Pereira *et al.* no Brasil, [53] Baily na Índia [10] e Floyd *et al.* no Malawi [54], estudos referidos como de elevada sensibilidade (sensibilidade acima de 90%).

A diferença observada na efetividade não ajustada entre “todas as crianças” e nos grupos com cicatriz vacinal pode ter relação com a redução do tamanho da amostra e com o viés de seleção, entretanto introduzido por este fato. Considerando apenas o subgrupo de crianças com cartão de

vacinas, a efetividade foi menor naquelas em que a aferição da vacinação teve por base a cicatriz vacinal relativamente aquelas em que foi baseada no cartão, achado provavelmente relacionado com a maior probabilidade de quem foi vacinado ter o cartão de vacinas.

A efetividade para as formas pulmonares foi próxima da obtida quando consideradas todas as formas de TB, refletindo o maior número de casos de formas intrapulmonares. A ausência de efeito protetor do BCG observado para as formas extrapulmonares de TB, contraria a grande maioria dos estudos que reportam efetividade de 75% a 86% [11, 12]. O fato de os estudos mais consistentes considerarem apenas as formas extrapulmonares graves – meníngea e disseminada – que apenas constituíram cerca de 60% (18/30) das formas extrapulmonares do presente estudo pode ser um elemento explicativo para a diferença. Por outro lado, o pequeno número de casos decorrente do fato de o estudo não ter sido desenhado para aferição específica destes casos limitam a interpretação deste resultado.

As limitações do presente estudo aconselham a interpretar com prudência os resultados.

A recusa em participar – primária e secundária – apesar de afetar preferencialmente os controles, não teve influência nos resultados por ter sido de baixa magnitude, não interferindo com o “power” do estudo. Foi excluído um caso por perda de cegamento em relação ao desfecho em estudo.

O recurso a categorias de diagnóstico de TB, pela dificuldade colocada pelas características da TB pediátrica, incluiu o diagnóstico provável como uma das categorias em estudo. Esta por ter por base os sintomas e sinais, o valor do PPD e os achados das radiografias, é passível de sobreposição aos achados do HIV/AIDS, mesmo em crianças sem TB [55, 56], com subestimação do efeito protetor. No entanto a análise realizada, considerando as duas categorias de diagnóstico (diagnóstico confirmado e provável) corrobora a ausência de efeito protetor, sugerindo que o viés de classificação de diagnóstico se esteve presente, foi mínimo quando considerados casos com e sem confirmação de diagnóstico.

A exclusão de crianças abaixo dos 18 meses, pelas dificuldades operacionais do diagnóstico de infecção pelo HIV neste grupo etário, constitui limitação relevante no presente estudo. Isto poderia ter levado à sobre-estimação da efetividade do BCG, pela exclusão de casos de TB manifestos antes dos 18 meses. Porém como foi observada ausência de efeito protetor parece pouco provável que esta limitação do grupo etário possa ter alterado os resultados obtidos.

A natureza hospitalar do estudo limita a generalização dos resultados. Vale, contudo salientar que o hospital onde foi realizado o estudo é referência para o atendimento de crianças com HIV/AIDS para todo o País. Pode ter acontecido que algumas crianças co-infectadas, não tenham chegado ao

hospital e, portanto não tenham sido diagnosticadas, o que não distorceria os resultados se esses eventos – como pensamos – tiverem ocorrido de forma não diferencial entre os vacinados e não vacinados.

Os estudos de caso controle padecem do viés decorrente dos casos e controles serem selecionados, quando a doença e a exposição já ocorreram, o que limita o conhecimento sobre correta seqüência de eventos [57], para além de permitirem avaliar um único desfecho. [58].

CONCLUSÕES

A BCG não parece ter efeito protetor em crianças HIV positivas. A cicatriz vacinal mostrou ser um marcador válido para a vacinação pelo BCG, quando comparada com o cartão de vacinas e informação dos responsáveis (estes com e sem cartão).

A ausência de efeito protetor pode ser devida a deficiências na administração das vacinas, para além dos outros fatores atrás discutidos. A qualidade da vacinação pelo BCG incluindo a técnica de administração e a manutenção e funcionamento da cadeia de frio precisam de ser avaliadas.

Estudos subseqüentes devem ser realizados, com desenho apropriado para avaliar a proteção conferida pelo BCG contra formas graves de TB em crianças infectadas pelo HIV, por, duas, dentre outras, razões principais: terem maior predisposição ao desenvolvimento de TB e também por ser o principal benefício conhecido fornecido pela vacina em crianças não infectadas pelo HIV. Igualmente se faz necessário o acompanhamento de crianças infectadas e não infectadas pelo HIV em Angola, para avaliação do percentual de desenvolvimento de cicatriz vacinal após o BCG, em distintos períodos pós-vacinação como subsídio melhor avaliar a consistência da cicatriz vacinal como marcador de vacinação.

A BCG continua a ser a única ferramenta disponível para a prevenção das formas graves de TB em crianças não infectadas pelo HIV, o que enfatiza o potencial papel do BCG em crianças HIV positivas, pois estas têm por um lado capacidade de desenvolver uma resposta imune celular ao BCG [59] e por outro, suscetibilidade acrescida à TB e suas formas graves. Pelo exposto, a BCG deve continuar a ser administrada, salvaguardando aquelas crianças com risco acrescido de doença disseminada, até que outros estudos especificamente desenhados para o efeito estabeleçam o seu papel contra as formas graves de TB nas crianças infectadas pelo HIV.

Outros estudos devem ser realizados para aclarar os aspectos não esclarecidos no presente estudo nomeadamente a situação em crianças menores de 18 meses, o estudo das cepas circulantes do BCG, a importância das MNT na efetividade do BCG e a interferência de co-morbididades como as helmintíases no efeito protetor da BCG em crianças infectadas pelo HIV.

REFERÊNCIAS

1. Nerlich AG, Hans CJ, Zink A, Zeimies U, Hagedorn HG. **Molecular evidence for tuberculosis in an ancient Egyptian.** *Lancet* 1997,350:1404.
2. Raviglione MC, Snider DE, Kochi A. **Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic.** *JAMA* 1995,273:220-226.
3. Bleed D, Dye C, Raviglione MC. **Dynamics and control of the global tuberculosis epidemic.** *Curr Opin Pulm Med* 2000,6:174.
4. Baltussen R, Floyd K, Dye C. **Cost effectiveness analysis of strategies for tuberculosis control in developing countries.** *BMJ* 2005,331:1364.
5. Rodrigues LC, Smith PG. **Tuberculosis in developing countries and methods for its control.** *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990,84:739 - 744.
6. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. **Tuberculosis.** *Lancet* 2003,362:887 - 899.
7. Borgdorff MW, Floyd K, Broekmans JF. **Interventions to reduce tuberculosis mortality and transmission in low- and middle-income countries.** *Bull World Health Organ* 2002,80:217 - 227.
8. World Health Organization Global Tuberculosis Programme. **An expanded DOTS framework for effective tuberculosis control.** In: *WHO/CDS/TB/2002.297*. Geneva: World Health Organization; 2002.
9. Fine PEM. **Bacille Calmette-Guérin vaccines: a rough guide.** *Clin Infec Dis* 1995,20:11 - 14.
10. Baily GV. **Tuberculosis prevention Trial, Madras.** *Indian J Med Res* 1980:S1 - S74.
11. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, *et al.* **The efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature.** *JAMA* 1994,271:698-702.
12. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. **Protective effect of BCG against tuberculosis meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis.** *Int J Epidemiol* 1993,22:1154.
13. Tala-Heikkilä M, Nurmela T, Tala E, Tuominen J. **Evaluation of the BCG revaccination programme of school children in Finland.** *Bull Int Union Tuberc Lung Dis.* 1991,66:57 - 59.
14. Sirinavin S, Chotpitayasunondh T, Suwanjutha S, Sunakorn P, Chantarojanasiri T. **Protective efficacy of neonatal Bacillus Calmette-Guerin vaccination against tuberculosis.** *Pediatr Infect Dis J* 1991,10:359.
15. Besnard M, Sauvion S, Offredo C, *et al.* **Bacillus Calmette-Guerin infection after vaccination of human immunodeficiency virus-infected children.** *Pediatr Infect Dis J* 1993,12:993.
16. O'Brien KL, Ruff AJ, Louis MA, *et al.* **Bacillus Calmette-Guérin complications in children born to HIV-1-infected women with a review of the literature.** *Pediatrics* 1995,95:414-418.

17. Edwards KM, Kernodle DS. **Possible hazards of routine bacillus Calmette-Guerin immunization in human immunodeficiency virus-infected children.** *Pediatr Infect Dis J* 1996,15:836-838.
18. Hesseling AC, Schaaf HS, Hanekom WA, Beyers N, Cotton MF. **Danish bacille Calmette-Guérin vaccine-induced disease in human immunodeficiency virus-infected children.** *Clin Infect Dis* 2003,37:1226 - 1233.
19. Hesseling AC, Rabie H, Marais BJ, *et al.* **Bacille Calmette-Guérin Vaccine-Induced Disease in HIV-Infected and HIV-Uninfected Children.** *Clin Infect Dis* 2006,42:548.
20. World Health Organization. **Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection.** *Weekly Epidemiological Record* 2007,82:181 - 196.
21. Arbelaez MP, Nelson KE, Munoz A. **BCG vaccine effectiveness in preventing tuberculosis and its interaction with human immunodeficiency virus infection.** *Int J Epidemiol* 2000,29:1085-1091.
22. Marsh BJ, von Reyn CF, Edwards J, *et al.* **The risks and benefits of childhood bacille Calmette-Guérin immunization among adults with AIDS.** *AIDS* 1997,11:669-672.
23. Moss WJ, Clements CJ, Halsey NA. **Immunization of children at risk of infection with human immunodeficiency virus.** *Bull World Health Organ* 2003,81:61-70.
24. World Health Organization. **Provisional guidelines for the diagnosis and classification of the target diseases for primary health care, surveillance and special studies.** In. Geneva; 1983:83.
25. Fine PE. **BCG vaccination against tuberculosis and leprosy.** *Br Med Bull* 1988,44:691-703.
26. Van-Dunem J, Fernandes CA, Ferraz D, *et al.* **Avaliação laboratorial do desempenho de diferentes testes rápidos e simples para detecção de anticorpos contra VIH-1/VIH-2 em Angola.** *Acta Médica Angolana* 2004,142:87 - 97.
27. Centers for Disease Control and Prevention. **Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age.** *Morb Mortal Wkly Rep* 1994,43:1 - 10.
28. Pereira SM. **Efetividade da primeira dose da vacina BCG em crianças contra tuberculose em Salvador, 1990-1999** [Doutorado]. Bahia, Brasil: Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia (UFBA); 2000:158.
29. UNICEF. **The State of the World's Children 2004: girls, education and development.** In. New York: UNICEF; 2004.
30. Smith PG. **Epidemiological methods to evaluate vaccine efficacy.** *Br Med Bull* 1988,44:679-690.
31. Bhat GJ, Diwan VK, Chintu C, Kabika M, Masona J. **HIV, BCG and TB in children: A case control study in Lusaka, Zambia.** *J Trop Pediatr* 1993,39:219-223.

32. Smith D, Wiegeshaus E, Balasubramanian V. **An Analysis of Some Hypotheses Related to the Chingelput Bacille Calmette-Guérin Trial.** *Clin Infec Dis* 2000,31:S77 - S80.
33. Fine PEM. **Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity.** *Lancet* 1995,18:1339 - 1345.
34. Smith PG. **Retrospective assessment of the effectiveness of BCG vaccination against tuberculosis using the case-control method.** *Tubercle* 1982,63:23 - 35.
35. Fine PEM, Ponnighaus JM, Maine N. **The distribution and implications of BCG scars in northern Malawi.** *Bull World Health Org* 1989,67:35 - 42.
36. Sivarajah N, Sivayogan S, Jegatheesan J, Gnananathan V. **BCG vaccination and development of a scar.** *Ceylon Med J* 1990,35:75 - 77.
37. Ildirim I, Sapan N, Çavusoglu B. **Comparison of BCG vaccination at birth and at third month of life.** *Arch Dis Childhood.* 1992,67:80 -82.
38. Fang JW, Ko BM, Wilson JA. **BCG vaccination scars: incidence and acceptance amongst British high-school children.** *Child Care Health Dev* 1993,19:37 - 43.
39. Pyakalia T. **B. C. G. scar surveys in Enga province: a medical anthropology note.** *Papua and New Guinea Medical Journal* 1977,20:141 - 142.
40. Beskow R, Bleiker M, Dahlstrom G, Melbin T, Sjogren I, Styblo K. **Sensitivity to tuberculin in Swedish schoolboys vaccinated with BCG at birth.** *Bull Int Union Tuberc.* 1980,55:101 - 106.
41. Patel A, Schofield F, Siskind V, Abrahams E, Parker J. **Case-control evaluation of a school-age BCG vaccination programme in subtropical Australia.** *Bull World Health Organ* 1991,69:425- 433.
42. Brandt L, Cunha JF, Olsen AW, *et al.* **Failure of the Mycobacterium bovis BCG vaccine: some species of environmental mycobacteria block multiplication of BCG and induction of protective immunity to tuberculosis.** *Infect Immun* 2002,70:672 - 678.
43. Hart PDA, Sutherland I. **BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life.** *BMJ* 1997,2:293.
44. Miceli I, de Kantor IN, Colaiacovo D, *et al.* **Evaluation of the effectiveness of BCG vaccination using the case-control method in Buenos Aires, Argentina.** *Int J Epidemiol* 1998,17:629.
45. Palmer CE, Long MW. **Effects of infection with atypical mycobacteria on BCG vaccination and tuberculosis.** *Am Rev Respir Dis* 1966,94:553 - 568.
46. Rook GAW, Dheda K, Zumla A. **Immune responses to tuberculosis in developing countries: implications for new vaccines.** *Nature Reviews Immunology* 2005,5.
47. Ponnighaus JM, Fine PEM, Sterne JA, *et al.* **Incidence rates of leprosy in Karonga District, northern Malawi: patterns by age, sex, BCG status and classification.** *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1994,62:10 - 23.

48. Orege PA, Fine PEM, Lucas SB, Obura M, Okelo C, Okuku P. **Case-control study of BCG vaccination as a risk factor for leprosy and tuberculosis in western Kenya.** *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1993;61:542 - 549.
49. Zodpey SP. **Protective effect of bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine in the prevention of leprosy: a meta-analysis.** *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73:86 - 93.
50. Wilson ME, Fineberg HV, Colditz GA. **Geographic latitude and the efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccine.** *Clin Infect Dis* 1995;20:982 - 991.
51. Beck JM. **The immunocompromised host: HIV infection.** *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:423 - 427.
52. de Vallière S, Abate G, Blazevic A, Heuertz RM, Hoft DM. **Enhancement of innate and cell-mediated immunity by antimycobacterial antibodies.** *Infect Immun* 2005;73:6711 - 6720.
53. Pereira SM, Dourado I, Barreto ML, *et al.* **Sensitivity and specificity of BCG scar reading in Brazil.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:1067 - 1070.
54. Floyd S, Ponnighaus JM, Bliss L, *et al.* **BCG scars in northern Malawi: sensitivity and repeatability of scar reading, and factors affecting scar size.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:1133 - 1142.
55. Rennert WP, Kilner D, Hale M, Stevens G, Stevens W, Crewe- Brown H. **Tuberculosis in children dying with HIV-related lung disease: clinical-pathological correlations.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:806 -813.
56. van Rheen P. **The use of the paediatric tuberculosis score chart in an HIV-endemic area.** *Trop Med Int Health* 2002;7:435 - 441.
57. Rodrigues LC, Werneck GL. **Estudos de caso-controle.** In: *MEDRONHO, R. A.: Epidemiologia.* Edited by Atheneu. São Paulo; 2003:175 - 189.
58. Newman TB, Browner WS, Cummings SR. **Delineando Um Estudo Observacional: Estudos transversais e de caso-controle.** In: *Hulley, S. B: Delineando a Pesquisa Clínica: Uma abordagem epidemiológica.* Edited by Artmed. Porto Alegre; 2003:127 - 142.
59. von Reyn CF. **Routine childhood Bacille Calmette Guérin immunization and HIV infection.** *Clin Infect Dis* 2006;42:559-561.

ARTIGO 4* - SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DA LEITURA DA CICATRIZ DO BACILLE CALMETTE-GUÉRIN (BCG) EM CRIANÇAS INFECTADAS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIENCIA HUMANA (HIV).

SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF READING VACCINAL SCARS AMONG HIV-INFECTED CHILDREN

* Pré-formatado para submissão ao periódico **Vaccine** (*a short communication*)

RESUMO

A leitura da cicatriz do BCG tem sido usada em estudos retrospectivos como um bom indicador de vacinação passada, mas a sua validade em crianças HIV positivas ainda é desconhecida. Foi estimada a validade da cicatriz vacinal em crianças HIV positivas, considerando três padrão ouro diferentes. A sensibilidade variou de 81,3% (IC 95%: 78,0 – 84,2) a 91,6% (IC 95%: 88,4 – 94,0) e a especificidade de 90,5% (IC 95%: 81,6 – 95,5). A leitura da cicatriz BCG mostrou ser um bom indicador de vacinação passada em crianças infectadas pelo HIV.

Palavras-chave: vacina BCG; sensibilidade; especificidade; cicatriz BCG; infecção HIV.

ABSTRACT

Reading of BCG scars has been used as a good indicator of vaccination in the past, but the validity of this method among HIV-positive children is still unknown. The validity of reading BCG scars among such children was estimated, taking three different gold standards into consideration. The sensitivity ranged from 81.3% (95% CI: 78.0 – 84.2) to 91.6% (95% CI: 88.4 to 94.0), when the gold standards were, respectively, information from the adult responsible for the child and the vaccination card. The specificity ranged from 90.5% (95% CI: 81.6 – 95.5) to 94.1% (95% CI: 91.7 – 96.4), when the gold standards were, respectively, the vaccination card and information from the adult responsible for the child. Reading of BCG scars was shown to be a good indicator for vaccination in the past, among HIV-infected children.

Key words: BCG vaccine; sensitivity; specificity; BCG scar; HIV infection; children.

INTRODUÇÃO

A cicatriz vacinal induzida pela vacina bacille Calmette-Guérin (BCG) no local de administração tem sido usada como um marcador de vacinação pelo BCG, em estudos retrospectivos[1] nos quais se avalia a cobertura vacinal, [2] e o efeito protetor da BCG contra a tuberculose e lepra. [3-6]. Todavia a cicatriz vacinal é um marcador que não é perfeito: a vacina BCG por vezes não deixa cicatriz, a cicatriz pode desaparecer com o tempo e cicatrizes por outras causas podem mimetizar a cicatriz do BCG.

Estudos realizados em distintos contextos [2, 7, 8] revelaram que a leitura da cicatriz vacinal é um indicador sensível da vacinação pela BCG, com sensibilidade por vezes variando com a idade e período da vida em que ocorreu a vacinação [3]. Outros fatores que afetam a sensibilidade incluem a potência da vacina, as técnicas de aplicação e a habilidade na leitura da cicatriz vacinal[7].

Todavia nenhum dos estudos de validade da BCG foi realizado com crianças infectadas pelo Vírus da imunodeficiência Humana (HIV). O presente trabalho teve como objetivo validar a cicatriz vacinal como marcador de vacinação pelo BCG em crianças infectadas pelo HIV, como parte da avaliação do efeito protetor da BCG contra tuberculose.

DOENTES E MÉTODOS

O estudo foi realizado no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2006, em Angola, no Hospital Pediátrico David Bernardino. Os casos foram crianças infectadas pelo HIV com tuberculose ativa e os controlos foram crianças apenas infectadas pelo HIV sem tuberculose. A vacinação pelo BCG foi aferida pela presença de cicatriz vacinal e o diagnóstico de tuberculose foi formulado, considerando duas categorias de diagnóstico: diagnóstico confirmado e diagnóstico provável de acordo com a definição de caso da Organização Mundial de Saúde[9], adaptada para indivíduos HIV positivos (teste tuberculínico positivo se ≥ 5 mm).

Os observadores da cicatriz vacinal foram previamente treinados de acordo com as normas da Organização Mundial de Saúde (OMS). As crianças com duas doses de BCG registradas no cartão, com duas cicatrizes de BCG observadas, ou com cicatriz duvidosa foram excluídas.

A sensibilidade da leitura da cicatriz vacinal foi considerada como a proporção de crianças que desenvolveram cicatriz vacinal reconhecida ao exame físico dentre aquelas com informação positiva dos responsáveis e/ou registro de passado de vacina BCG no cartão. A especificidade da leitura da cicatriz vacinal foi considerada como a proporção de crianças sem cicatriz vacinal reconhecida ao exame físico dentre aquelas com informação negativa dos responsáveis e / ou sem registro de passado de vacina BCG no cartão.

A sensibilidade e especificidade foram estimadas usando três distintos padrões ouro: cartão de vacinas, informação dos responsáveis em crianças com cartão e informação dos responsáveis (em crianças com e sem cartão).

RESULTADOS

A análise foi realizada com uma população de 230 casos e 672 controles. A sensibilidade foi maior quando o padrão ouro foi o cartão de vacinas (91,6%). A especificidade foi mais alta quando o padrão ouro foi a informação dos responsáveis em crianças independentemente de terem cartão de vacinas, 94,1% (Tabela 1).

Tabela 1 – Sensibilidade, especificidade e IC 95% da cicatriz vacinal BCG comparada com cartão de vacinas e informação do responsável. Hospital Pediátrico David Bernardino (Angola): Jan.2005 – Dez. 2006.

Validade da cicatriz vacinal BCG		
Padrão ouro	Sensibilidade (%) (IC 95%)	Especificidade (%) (IC 95%)
Cartão de vacinas (n = 502)	91,6 (88,4 a 94,0)	90,5 (81,6 a 95,5)
Informação do responsável em crianças com cartão de vacinas (n = 502)	89,8 (86,4 a 92,4)	93,1 (83,9 a 97,4)
Informação do responsável (n = 765)	81,3 (78,0 a 84,2)	94,1 (87,7 a 97,4)

BCG: Bacille Calmette-Guérin; IC: Intervalo de confiança

A sensibilidade da leitura da cicatriz vacinal teve o maior valor nas crianças dos 37 aos 48 meses, quando usado como padrão ouro o cartão de vacinas e a informação do responsável em crianças com cartão de vacinas. A especificidade diminuiu à medida que a idade aumentou nas crianças em que o cartão de vacinas foi o padrão ouro (Tabela 2).

Tabela 2 - Sensibilidade e especificidade da leitura da cicatriz vacinal de BCG utilizando o cartão de vacinas, informação do responsável em crianças com cartão e apenas a informação do responsável como padrão ouro, para diferentes idades à leitura da cicatriz vacinal. Hospital Pediátrico David Bernardino jan. 2005- dez. 2006.

Domínio: Jan 2000 - Dez 2000									
Idade (meses)	Cartão de vacinas			Informação do responsável em crianças com cartão de vacinas			Informação do responsável		
	Sensi		Espec	Sensi		Espec	Sensi		Espec
	N	% (IC95%)	% (IC95%)	N	% (IC95%)	% (IC95%)	N	% (IC95%)	% (IC95%)
18 - 36	164	87,8	96,0	164	86,4	91,7	244	76,8	95,1
		(80,8-92,5)	(77,7-99,8)			(79,4-91,4)			(71,5-98,5)
37 – 48	115	95,8	94,7	115	94,9	100,0	173	83,6	92,6
		(89,1-98,7)	(71,9-99,7)			(87,9-98,1)			(77,1-100,0)
≥ 49	223	92,3	85,0	223	89,6	90,3	348	83,2	94,0
		(87,2-95,6)	(69,5-93,8)			(84,2-93,4)			(73,1-97,5)
Total	502			502			765		
Média de Idade (± dp)			49,2			49,2		50,1	
Mediana de Idade			45,0			45,0		45,0	

BCG: Bacille de Calmette-Guérin ; Sensi: sensibilidade; Espec: especificidade; IC: intervalo de confiança

A sensibilidade foi semelhante em ambos os sexos independentemente do padrão ouro utilizado. A especificidade foi maior no sexo masculino, quando o cartão de vacinas foi o padrão ouro. (Tabela 3).

Tabela 3 - Sensibilidade e especificidade da leitura da cicatriz vacinal de BCG utilizando o cartão de vacinas, informação do responsável em crianças com cartão e apenas a informação do responsável como padrão ouro, segundo o sexo. Hospital Pediátrico David Bernardino 2005-2006.

Sexo	Cartão de vacinas			Informação do responsável em crianças com cartão de vacinas			Informação do responsável		
	N	Sensi % (IC95)	Espec % (IC95)	N	Sensi % (IC95)	Espec % (IC95)	N	Sensi % (IC95)	Espec % (IC95)
Masculino	237	91,2 (86,1-94,5)	95,3 (82,9-99,2)	237	89,3 (83,9-93,1)	92,5 (78,5-98,0)	362	80,1 (75,0-84,3)	93,4 (77,2-94,9)
Feminino	265	92,0 (87,4-95,0)	85,4 (70,1-93,9)	265	90,1 (85,4-93,5)	93,8 (77,8-98,9)	403	82,4 (77,8-86,1)	94,7 (84,4-98,6)
Total	502			502			765		

BCG: Bacille Calmette-Guérin ; Sensi: sensibilidade; Espec: especificidade; IC95: intervalo de confiança a 95%

DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo de validação da cicatriz do BCG, realizado em Angola.

Os achados mais relevantes foram a elevada sensibilidade da leitura da cicatriz vacinal quando o padrão ouro utilizado foi o cartão de vacinas e a informação dos responsáveis em crianças com cartão (em torno de 90%). De relevar igualmente a especificidade que foi superior a 90% independentemente do padrão ouro utilizado, atingindo os 94% quando o padrão ouro foi a informação dos responsáveis. A sensibilidade foi semelhante em ambos os sexos independentemente do padrão ouro utilizado.

A elevada sensibilidade observada foi, todavia um pouco menor do que a observada em crianças não infectadas pelo HIV, no Brasil – Salvador [7] e Manaus[10] – e na Índia, Chingleput [8], onde a sensibilidade foi respectivamente 98%, 97% e 98%. Uma possível explicação para a diferença poderia dever-se ao fato de crianças infectadas pelo HIV pela depressão da imunidade celular, terem menor capacidade de formar cicatriz pós BCG do que crianças não infectadas. Porém Van Rie *A et al* [11] não observaram diferença na capacidade de formar cicatriz vacinal entre crianças expostas e não expostas ao HIV. As implicações destes achados e a sua validade para as crianças infectadas pelo HIV ainda estão por avaliar.

A sensibilidade quando obtida tendo a informação dos responsáveis como padrão ouro, variou em torno de 9% consoante tenha sido considerada a apresentação ou não do cartão de vacinas. Este achado relaciona-se provavelmente com o fato de que quem apresentou o cartão teria maior cuidado com a saúde e seria menos vulnerável ao viés de memória com relação à vacinação.

A especificidade menor foi obtida em crianças de idade igual ou superior a 48 meses, quando o cartão de vacinas isoladamente foi o padrão ouro. Este achado pode ser explicado pela existência de dois cartões de vacinas, ou ainda pela administração de vacinas sem registro no cartão. Acontece que em Angola a política nacional de vacinação recomenda a vacinação por BCG ao nascimento ou no primeiro contato com os serviços de saúde, não sendo obrigatória a apresentação de cartão de vacinas para ser administrada vacina, com o fito de se não desperdiçarem oportunidades de vacinação.

As limitações dos resultados resultam da não estratificação dos resultados por grupo etário em função do momento da vacinação, o que permitiria discutir a importância do sexo e da idade de vacinação na formação de cicatriz do BCG. Outra limitação relaciona-se com a não avaliação da concordância entre as leituras da cicatriz BCG. Todavia um estudo piloto preliminar com 68 crianças,

realizado no mesmo hospital com o pessoal envolvido no presente estudo revelou pós treinamento revelou uma concordância elevada com valor $k = 0,78$ ($p < 0,001$).

Outros estudos, especificamente desenhados, poderão responder a questões que estes resultados suscitam nomeadamente o papel da idade de vacinação na formação da cicatriz vacinal, assim como a capacidade de crianças HIV positivas para desenvolverem cicatriz vacinal pós BCG, comparativamente às crianças não infectadas pelo HIV.

Em conclusão, a sensibilidade e a especificidade foram aceitáveis qualquer que tenha sido o padrão ouro utilizado, em ambos os sexos e em todos os grupos etários. É relevante a observação de a leitura da cicatriz vacinal provocada pelo BCG parecer ter sido um bom indicador de vacinação passada em crianças HIV positivas.

REFERÊNCIAS

- [1] Smith PG. Retrospective assessment of the effectiveness of BCG vaccination against tuberculosis using the case-control method. *Tubercle* 1982;63(1):23 - 35.
- [2] Floyd S, Ponnighaus JM, Bliss L, Warndorff DK, Kasunga A, Mogha P, et al. BCG scars in northern Malawi: sensitivity and repeatability of scar reading, and factors affecting scar size. *Int J Tuber Lung Dis* 2000;4(12):1133 - 42.
- [3] Fine PEM, Ponnighaus JM, Maine N. The distribution and implications of BCG scars in northern Malawi. *Bull World Health Organ* 1989;67(1):35 - 42.
- [4] Fine PEM. The BCG story: lessons from the past and implications for the future. *Rev Infect Dis* 1989;11(Suppl 2):S353 - S59.
- [5] Fine PEM, Ponnighaus JM, Maine N, Clarkson JA, Bliss L. Protective efficacy of BCG against leprosy in northern Malawi. *Lancet* 1986;2(8505):499 - 502.
- [6] Bahr GM, Stanford JL, Rook GA, Rees RJ, Abdelnoor AM, Frayha GJ. Two potential improvements to BCG and their effect on skin test reactivity in the Lebanon. *Tubercle* 1986;67(3):205 - 18.
- [7] Pereira SM, Dourado I, Barreto ML, Cunha SS, Ichiara MY, Hijjar MA, et al. Sensitivity and specificity of BCG scar reading in Brazil. *Int J Tuber Lung Dis* 2001;5(11):1067 - 70.
- [8] Baily GV. Tuberculosis prevention Trial, Madras. *Indian J Med Res* 1980;72 Suppl:1 - 74.
- [9] World Health Organization. Provisional guidelines for the diagnosis and classification of the target diseases for primary health care, surveillance and special studies. EPI/GEN/83/4. Geneva; 1983.
- [10] Pereira SM, Bierrenbach AL, Dourado I, Barreto ML, Ichihara MY, Hijjar MA, et al. Sensibilidade e especificidade da leitura da cicatriz vacinal do BCG. *Rev Saúde Pública* 2003;37(2):254 - 59.
- [11] Van Rie A, Madhi SA, Heera JR, Meddows-Taylor S, Wendelbo AM, Anthony F, et al. Gamma Interferon production in response to *Mycobacterium bovis* BCG and *Mycobacterium tuberculosis* antigens in infants born to Human Immunodeficiency Virus-Infected mothers. *Clin Vaccine Immunol* 2006;13(2):246 - 52.

CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o objetivo de responder ao questionamento principal da presente tese sobre quais são os fatores preditivos para tuberculose em crianças infectadas pelo HIV, foi realizada uma revisão bibliográfica e um estudo empírico. A revisão foi não sistemática, de estudos observacionais, de intervenção e revisões (narrativas e sistemáticas) publicadas em português, Inglês, Francês e espanhol nas bases de dados de medicina, Medline, Lilacs, Cochrane, portal de periódicos da Capes.

A pesquisa bibliográfica revelou que a temática da co-infecção *Mycobacterium tuberculosis* e Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) em crianças tem recebido atenção crescente nos últimos anos especialmente nos países em desenvolvimento da África e do Sudoeste asiático onde é prevalente e igualmente nos países industrializados onde tem importância nos bolsões de pobreza e exclusão. Por outro lado, observa-se uma grande escassez de estudos sobre o papel da vacina BCG contra a tuberculose, e inexistência de estudos quando referida a doentes co-infectados.

Este último aspecto tem relevância pela ampla utilização da vacina BCG, pelo enfoque conferido às medidas preventivas contra a tuberculose que re-emergiu no final do século passado e pela pandemia da AIDS na África.

O presente estudo permitiu as seguintes conclusões e suscitou as reflexões que se seguem:

1. A identificação dos fatores preditivos para tuberculose em crianças infectadas pelo HIV permitiu selecionar mediante o recurso a um modelo hierarquizado, os seguintes: o desemprego, as condições precárias de moradia, a aglomeração no domicílio, a orfandade, irmão falecido por AIDS, morar distante do centro de saúde, irregularidade de consultas HIV, não ser aderente à medicação anti-retroviral, imunodeficiência moderada a grave e classificação clínica do CDC de classes B e C. Os fatores preditivos identificados enfatizam por um lado o caráter social da tuberculose associada ao desemprego, às condições de moradia precárias e, por outro, ao efeito emergente das condições relacionadas ao HIV, como a não adesão à medicação anti-retroviral que predispõe à imunodeficiência e, portanto, à chance acrescida de tuberculose. Vale realçar que a imunodeficiência, enquanto fator proximal no modelo proposto, persistiu como fator preditivo ao ajustamento por todos os distais, afirmando-se como fortemente associado à tuberculose.

2. A avaliação da efetividade da vacina BCG contra a tuberculose revelou ausência de efeito protetor, mesmo se consideradas apenas as formas graves. O estudo não incluiu crianças menores de 18 meses. Não constituindo objetivo específico do estudo, não foram possíveis resultados consistentes acerca do efeito protetor da BCG contra as formas graves (extra-pulmonares) de tuberculose, pela

pequena dimensão da amostra. Outros estudos devem clarificar o papel da BCG contra as formas graves.

3. A estimativa da validade da principal exposição utilizada quando se recorre a estudos observacionais para avaliar o efeito protetor da BCG – a leitura da cicatriz vacinal de BCG – torna-se fundamental para garantir que as estimativas sobre o efeito protetor são validas. A cicatriz vacinal, em crianças infectadas pelo HIV, mostrou ser um bom indicador de vacinação passada.

Esperamos que o resultados anteriormente apresentados possam contribuir para melhor caracterizar a tuberculose em crianças infectadas pelo HIV em Angola, prosseguindo e reforçando esta linha de pesquisa, agora timidamente iniciada. O papel da BCG contra formas graves da doença, os fatores preditivos em latentes, as cepas circulantes de BCG e a prevalência das micobactérias não tuberculosas são tópicos que podem iniciar a agenda de pesquisa.

ANEXOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, _____ responsável pela
criança _____ observado
no Hospital Pediátrico David Bernardino, declaro que fui devidamente informado pelo Dr
_____ que o estudo sobre “ **Fatores preditivos para tuberculose em
crianças infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)**” tem por finalidade contribuir a
melhoria do conhecimento sobre a evolução clínica das crianças infectadas pelo HIV.

Fui informado de que:

1. As perguntas sobre a doença da criança e aspectos da situação socioeconômica e clínica da família, serão mantidas em segredo.
2. Os exames de laboratório realizados não serão diferentes dos realizados pelas crianças infectadas pelo HIV que não participam na pesquisa
3. Não haverá por parte dos médicos ou enfermeiros, qualquer tipo de pressão para que a criança participe no estudo. Caso não aceite que a minha criança participe, tenho garantia de que continuará a ter direito ao melhor tratamento.
4. A criança sob minha responsabilidade poderá abandonar a qualquer momento o estudo, sem que isso venha a prejudicar o atendimento no Hospital Pediátrico David Bernardino.

Luanda, ____ de _____ de 200__

Assinatura do responsável

Assinatura do médico

**Fatores preditivos para Tuberculose em crianças infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana
(HIV)**

Questionário

Grupo de estudo: [1] Caso [2] Controle (a preencher pelo coordenador)

A. Dados gerais

1. Enfermaria (serviço)
[1] Infectologia [2] C. interm1 [3] Pneumol [4] Ambulatório AIDS [5] Ambulatório TB
[6] Outra enfermaria [7] outro ambulatório
2. Data da entrevista / /
3. Data de internamento / /
4. Data da 1ª consulta no hospital / /
5. Nº do processo clínico
6. Nº do questionário
7. Observação da cicatriz vacinal
[1] Presente
[2] Ausente

Identificação

8. Nome da criança (iniciais)
9. Nome usado na intimidade
10. Sexo [1] Masculino [2] Feminino
11. Qual é a idade da criança?

 Anos

 Meses
12. Qual é a data de nascimento da criança?

 /

 /
13. Nome da mãe (iniciais)
14. Natureza do entrevistado
[1] Mãe
[2] Pai
[3] Avó / Avô
[4] Irmão
[5] Tio / Tia
[6] Outro familiar
[7] Outro acompanhante
15. Nome do entrevistado [quando não a mãe]

B. Dados da localização do domicílio

16. Bairro
17. Código do bairro
18. Fone
19. Município
20. Código do município
21. Província
22. Código da Província

C. Dados da estrutura familiar

23. Algum dos pais é falecido?
[1] Sim
[2] Não → **Siga para questão 29**
[9] Não sabe informar → **Siga para questão 29**
24. Qual dos pais é falecido?
[1] Pai

[2] Mãe → **Siga para questão 26**
[3] Ambos → **Seguir sem saltar questões**

25. De que é que faleceu o Pai?
[1] Doença → **Siga para questão 27**
[2] Outra causa → **Siga para questão 29**
[9] Não sabe informar → **Siga para questão 29**
26. De que é que faleceu a mãe?
[1] Doença → **Siga para questão 28**
[2] Outra causa → **Siga para questão 29**
[9] Não sabe informar
27. De que doença faleceu o Pai?
[1] AIDS
[2] Tuberculose
[3] Tuberculose em infectado por HIV
[4] Outra doença
[9] Não sabe informar
28. De que doença faleceu a Mãe?
[1] AIDS
[2] Tuberculose
[3] Tuberculose em infectado por HIV
[4] Outra doença
[9] Não sabe informar
29. A criança tem irmãos?
[1] Sim
[2] Não → **Siga para questão 31**
[9] Não sabe informar → **Siga para questão 31**
30. A criança tem algum irmão falecido por AIDS?
[1] Sim
[2] Não
[9] Não sabe informar
31. Há relação de família entre o responsável da criança e a criança?
[1] Sim
[2] Não → **Siga para questão 33**
[9] Não sabe informar
32. O responsável é da criança:
[1] Pai
[2] Mãe
[3] Tio/ Tia
[4] Irmão/ Irmã
[5] Avó / Avô
[6] Outro familiar
[9] Não sabe informar
33. O responsável é o chefe de família?
[1] Sim
[2] Não
[9] Não sabe informar

D. Dados da condição socioeconômica

Informações sobre o responsável

34. No mês passado o responsável estava trabalhando?

[1] Sim

[2] Não → **Siga para questão 36**

[9] Não sabe informar

35. Qual era a ocupação do responsável no mês passado? _____

36. Código funcional

--	--

37. Código do ministério do trabalho por tipo de atividade

--	--	--	--

--	--

38. Código por tipo de trabalho

--	--

39. No mês passado o responsável recebeu algum dinheiro?

[1] Sim

[2] Não → **Siga para questão 41**

[9] Não sabe informar → **Siga para questão 41**

40. Qual foi o valor recebido? (mil Kwanzas)

--	--	--	--	--

41. No mês antepassado o responsável recebeu algum dinheiro?

[1] Sim

[2] Não → **Siga para questão 43**

[9] Não sabe informar → **Siga para questão 43**

42. Qual foi o valor recebido no mês antepassado? (mil Kwanzas)

--	--	--	--	--

43. Há três meses o responsável recebeu algum dinheiro?

[1] Sim

[2] Não → **Siga para questão 45**

[9] Não sabe informar → **Siga para questão 45**

44. Qual foi o valor recebido há 3 meses? (mil Kwanzas)

--	--	--	--	--

45. Qual o nível de escolaridade do responsável?

[1] Nenhum / Não sabe ler nem escrever / Sabe assinar o nome

[2] 1-4 anos e sabe ler e escrever

[3] 5-12 anos

[4] 12 ou mais anos de escolaridade

[9] Não sabe informar

Condições da residência

46. Na casa em que a criança mora as paredes são de tijolo?

[1] Sim

[2] Não

[9] Não sabe informar

47. Na casa em que a criança mora o telhado é de telha / laje?

[1] Sim

[2] Não

[9] Não sabe informar

48. O piso da casa em que a criança mora é de:

[1] Madeira / cerâmica

[2] Cimento

[3] Terra batida

49. A forma de abastecimento de água na residência é através de:

[1] Rede pública canalizada no domicílio

[2] Chafariz

[3] Poço ou nascente

- [4] Caminhão cisterna
- [5] Outra
- [9] Não sabe informar

50. O domicílio onde a criança mora possui:

- [1] Sistema de esgoto da rede pública
- [2] Fossa séptica
- [3] Não possui qualquer sistema de esgotos
- [9] Não sabe informar

51. Quantos quartos de dormir tem a casa em que a criança mora?

--	--

52. Quantas pessoas residem no domicílio onde mora a criança?

--	--

E. Cuidados de saúde

53. Quanto tempo em média demora a pé do domicílio ao hospital de atendimento?

- [1] Menos de 30 minutos
- [2] De 30 a 60 minutos
- [3] Mais de 60 minutos
- [9] Não sabe informar

54. A criança tem vacinas completas para a idade?

- [1] Sim
- [2] Não
- [9] Não sabe informar (**Siga para questão 56**)

55. A criança recebeu vacina contra tuberculose?

- [1] Sim
- [2] Não)
- [9] Não sabe informar

56. À verificação do cartão de vacinas:

- [1] Vacinas completas para idade
- [2] Vacinas incompletas mas BCG registrada
- [3] Vacinas incompletas, incluso BCG
- [4] Não apresentou cartão

57. Antes do presente internamento / consulta, já tinha sido estabelecido o diagnóstico de infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)?

- [1] Sim
- [2] Não → **Siga para questão 63**
- [9] Não sabe informar

58. Nos últimos três meses quantas vezes o médico mandou voltar a criança para consulta de AIDS?

- [1] Nenhuma → **Siga para questão 60**
- [2] Uma
- [3] Duas
- [4] Três
- [5] Mais de três
- [6] Não se aplica → **Siga para questão 63**
- [9] Não sabe informar

59. Nos últimos três meses, quantas vezes a criança foi à consulta de AIDS?

- [1] Nenhuma
- [2] Uma
- [3] Duas
- [4] Três

- [5] Mais de três
 - [6] Não se aplica
 - [9] Não sabe informar
60. A criança toma medicamentos para AIDS?
- [1] Sim
 - [2] Não → **Siga para questão 63**
 - [9] Não sabe informar → **Siga para questão 63**
61. Que medicamentos a criança toma para AIDS? (retirado do prontuário pelo coordenador)
- [1] AZT + ddl
 - [2] Dois ITRN + um ITRNN
 - [3] Três ITRNN
 - [4] Dois ITRN + um IP
 - [5] Outro esquema terapêutico
 - [9] Não sabe informar
62. Na última semana quantas vezes a criança não tomou a medicação para AIDS?
- [1] Nenhuma vez
 - [2] Uma vez
 - [3] Duas vezes
 - [4] Três vezes
 - [5] Mais de três vezes
 - [6] Não se aplica (início de tratamento)
 - [9] Não sabe informar

F. Dados da condição clínica referentes à tuberculose

63. Conhece alguém (maior de 15 anos) com tuberculose?
- [1] Sim
 - [2] Não → **Siga para questão 68**
 - [9] Não sabe informar → **Siga para questão 68**
64. Quando essa pessoa esteve doente?
- [1] Agora está doente
 - [2] Foi considerado curado há menos de um mês
 - [3] Foi considerado curado no período de um mês a três meses
 - [4] Foi considerado curado no período de quatro a seis meses
 - [5] Foi considerado curado no período de sete a 12 meses
 - [6] Foi considerado curado há mais de 12 meses
 - [9] Não sabe informar
65. Qual o grau de parentesco ou tipo de contacto da criança com essa pessoa com tuberculose?
- [1] Pai
 - [2] Mãe
 - [3] Irmão
 - [4] Tio / Tia
 - [5] Avó / Avô
 - [6] Vizinho
 - [7] Empregada
 - [8] Outro contacto
 - [9] Não sabe informar
66. A pessoa com tuberculose dormia ou dorme na mesma casa que a criança?
- [1] Sim
 - [2] Não
 - [9] Não sabe informar
67. A criança teve com esse paciente nos últimos três meses, contacto:

- [1] Diário
- [2] Quatro vezes por semana
- [3] Três vezes por semana
- [4] Uma vez por semana
- [5] Uma vez por quinzena
- [6] Uma vez por mês
- [7] nenhum contacto
- [9] Não sabe informar

68. A criança já teve tuberculose antes?
- [1] Sim
 - [2] Não
 - [9] Não sabe informar
69. A criança já teve pneumonia (“doença nos pulmões”, “bronquite”)?
- [1] Sim
 - [2] Não → **Siga para questão 71**
 - [9] Não sabe informar → **Siga para questão 71**
70. A criança esteve internada por pneumonia?
- [1] Sim
 - [2] Não
 - [9] Não sabe informar
71. A criança foi trazida à consulta / hospital por:
- [1] Doença aguda (“doença nova”)
 - [2] Consulta agendada
 - [9] Não sabe informar
72. Há quanto tempo a criança está com esta doença que a fez vir à consulta / hospital? (se resposta 2 ou 3 especificar)
- [1] De 1 a 7 dias
 - [2] De 2 a 4 semanas []
 - [3] Meses []
 - [9] Não sabe informar
73. A criança tem ou teve tosse?
- [1] Sim
 - [2] Não → **Siga para questão 75**
 - [9] Não sabe informar → **Siga para questão 75**
74. Há quanto tempo a criança tem ou teve tosse? (se resposta 2 ou 3 especificar)
- [1] De 1 a 7 dias
 - [2] De 2 a 4 semanas []
 - [3] Meses []
 - [9] Não sabe informar
75. A criança tem ou teve expectoração?
- [1] Sim
 - [2] Não → **Siga para questão 77**
 - [9] Não sabe informar → **Siga para questão 77**
76. Há quanto tempo a criança tem ou teve expectoração? (se resposta 2 ou 3 especificar)
- [1] De 1 a 7 dias
 - [2] De 2 a 4 semanas []
 - [3] Meses []
 - [9] Não sabe informar
77. A criança tem ou teve febre?
- [1] Sim

[2] Não → **Siga para questão 79**
[9] Não sabe informar → **Siga para questão 79**

78. Qual o tempo de febre? (se resposta 2 ou 3 especificar)
[1] De 1 a 7 dias
[2] De 2 a 4 semanas []
[3] Meses []
[9] Não sabe informar
79. A criança tem ou teve "falta de ar"?
[1] Sim
[2] Não → **Siga para questão 81**
[9] Não sabe informar → **Siga para questão 81**
80. Há quanto tempo tem ou teve "falta de ar"? (se resposta 2 ou 3 especificar)
[1] De 1 a 7 dias
[2] De 2 a 4 semanas []
[3] Meses []
[9] Não sabe informar
81. Teve ou tem aumento de gânglio ("íngua")?
[1] Sim
[2] Não → **Siga para questão 83**
[9] Não sabe informar → **Siga para questão 83**
82. Em que parte do corpo se observaram os gânglios?
[1] Cervicais unilaterais
[2] Cervicais bilaterais
[3] Axilares
[4] Inguinais
[5] Abdominais
[6] Generalizadas
[7] Epirocleares
[8] outras localizações
83. A criança teve convulsões ("gota")?
[1] Sim
[2] Não → **Siga para questão 86**
[9] Não sabe informar → **Siga para questão 86**
84. Quando a criança teve convulsões?
[1] De 1 a 7 dias
[2] De 2 a 4 semanas []
[3] Meses []
[9] Não sabe informar
85. As convulsões eram em todo o corpo ou só em algumas partes do corpo? (caso a resposta seja 2 especificar)
[1] Em todo o corpo
[2] Apenas em algumas partes do corpo [nistagmo] [faciais] [hemicorpo] [membro] [outras]
[9] Não sabe informar
86. A criança tem ou teve alguma deformação ("giba") no tronco ("peito")?
[1] Sim
[2] Não → **Siga para questão 88**
[9] Não sabe informar → **Siga para questão 88**
87. Quando a criança apresentou essa deformação ? (se resposta 2 ou 3 especificar)
[1] De 1 a 7 dias
[2] De 2 a 4 semanas []

[3] Meses []
[9] Não sabe informar

88. A criança tem ou teve aumento de volume do abdômen ("barriga")?

[1] Sim
[2] Não → **Siga para questão 90**
[9] Não sabe informar → **Siga para questão 90**

89. Quando a criança teve este aumento do abdômen? (se resposta 2 ou 3 especificar)

[1] De 1 a 7 dias
[2] De 2 a 4 semanas []
[3] Meses []
[9] Não sabe informar

90. Sinais clínicos no momento de diagnóstico de tuberculose (retirado do prontuário se necessário)

[1] Febre [2] Tosse [3] Dispnéia [4] Convulsões generalizadas [5] Convulsões Focais
[6] Sinais meningeos [7] Déficit neurológico focal [8] Adenomegalias cervicais unilaterais
[9] Adenomegalias cervicais bilaterais [10] Adenomegalias axilares [11] Adenomegalias inguinais
[12] Adenomegalias abdominais [13] Gibosidade torácica anterior [14] Gibosidade torácica
posterior [15] Ascite [16] Perda (falencia em ganhar)de peso [17] Adeno. Epitrocleares
[18] Adenomegalias generalizadas [19] Outros []

G. Dados referentes à infecção pelo HIV / Ocorrência de AIDS

91. Como é que a criança contraiu a infecção pelo HIV?

[1] Através da mãe
[2] Através de transfusão de sangue
[3] Através de medicação injectável
[4] Cirurgia realizada no sistema formal de saúde
[5] Cirurgia realizada fora do sistema formal de saúde
[6] outras
[9] Não sabe informar

92. Há quanto tempo foi descoberto que a criança estava infectada com o vírus da AIDS? (se resposta 2 ou 3 especificar)

[1] De 1 a 7 dias
[2] De 2 a 4 semanas []
[3] Meses []
[9] Não sabe informar

93. A criança depois de descoberta a infecção pelo HIV teve alguma doença para além da presente atribuível ao HIV?

[1] Sim
[2] Não → **Siga para questão 96**
[9] Não sabe informar → **Siga para questão 96**

94. Esteve internada devida a essa doença?

[1] Sim
[2] Não → **Siga para questão 96**
[9] Não sabe informar

95. Quantas vezes a criança esteve internada devido a doenças atribuíveis à infecção pelo HIV?

[1] Uma vez
[2] Duas a três vezes
[3] Quatro a seis vezes
[4] Mais de seis vezes
[9] Não sabe informar

96. Qual a forma clinica de apresentação da AIDS? (especificar se 1 ou 3)

[1] Doença relacionada à AIDS [] []
[2] Sem sintomas e sinais de AIDS

97. Estadiamento clínico (segundo CDC)
 - [1] Categoria N
 - [2] Categoria A
 - [3] Categoria B
 - [4] Categoria C
98. Estadiamento clínico (segundo OMS)
 - [1] Estagio 1
 - [2] Estagio 2
 - [3] Estagio 3
 - [4] Estagio 4

99. Peso (Kg) [] [], []
100. Comprimento / altura (cm) [] [] [], []

101. Realizou PPD (Mantoux)?
[1] Sim
[2] Não → **Siga para questão 104**
[9] Sem informação

102. Valor do PPD (Mantoux) em milímetros [] []

103. Data de realização do PPD ____/____/____

104. Realizou baciloscopia?
[1] Sim
[2] Não → **Siga para questão 108**
[9] Sem informação

105. Data de realização da baciloscopia 1 ____/____/____
Resultado da baciloscopia 1
[1] Positiva
[2] Negativa
Número de cruzes da baciloscopia 1

106. Data de realização da baciloscopia 2 ____/____/____
Resultado da baciloscopia 2
[1] Positiva
[2] Negativa
Número de cruzes da baciloscopia 2

107. Data de realização da baciloscopia 3 ____/____/____
Resultado da baciloscopia 3
[1] Positiva
[2] Negativa
Número de cruzes da baciloscopia 3

108. Realizou cultura?
[1] Sim
[2] Não → **Siga para questão 110**
[9] Sem informação

109. Data de realização da cultura ____/____/____
 Resultado da cultura
 [1] Positiva
 [2] Negativa
 [9] Sem informação
110. Realizou Raio X de tórax?
 [1] Sim
 [2] Não → **Siga para questão 114**
 [9] Sem informação
111. Estão presentes alterações radiológicas?
 [1] Sim
 [2] Não → **Siga para questão 114**
112. O padrão radiológico é:
 [1] Unilateral
 [2] Bilateral
 [9] Não se aplica
113. Resultado do Raio X (informação de laudo, descrição no prontuário)
 [_____
 _____]
 _____]
114. Realizou outros exames para diagnóstico de tuberculose?
 [1] Sim
 [2] Não → **Siga para questão 116**
 [9] Não sabe informar → **Siga para questão 116**
115. Outros exames realizados [informações de laudo ou prontuário]

[1] Broncoscopia	[1.1] Positiva	[1.2] Negativa
[2] Exame citológico do LCR	[2.1] Positiva	[2.2] Negativo
[3] Exame citológico do líquido pleural	[3.1] Positivo	[3.2] Negativo
[4] Exame citológico do líquido ascítico	[4.1] Positivo	[4.2] Negativo
[5] Resultado da biópsia ganglionar	[5.1] Positivo	[5.2] Negativo
[6] Outros exames [_____]		
116. Sorologia para HIV (exame1)
 [1] Positiva
 [2] Negativa
 Data de realização da sorologia 1 ____/____/____
117. Sorologia para HIV (exame2)
 [1] Positiva
 [2] Negativa
 Data de realização da sorologia 2 ____/____/____
118. Western-Blot
 [1] Positivo
 [2] Negativo
 [3] Não realizado
 Data de realização do Western-Blot ____/____/____
119. Contagem absoluta de linfócitos CD4+
 [] [] [] []
 Contagem relativa de linfócitos CD4+

[] [] [] [] []
Data de realização da contagem dos linfócitos CD4 ____/____/____

I. Tratamento, Diagnóstico e Evolução

120. Foi estabelecido o diagnóstico de tuberculose?
[1] Sim
[2] Não → **Siga para questão 125**
121. Qual o critério de diagnóstico?
[1] Cultura
[2] Baciloscopia
[3] Biópsia
[4] Análise bioquímica de fluidos orgânicos
[5] Presunção clínica
122. Qual a forma (ou formas) clínica(s) de tuberculose?
[1] Pulmonar
[2] Pleural
[3] Miliar
[4] Ganglionar periférica
[5] Óssea
[6] Meningea
[7] Abdominal
[8] Outra(s) []]
123. Terapêutica anti-tuberculose utilizada
[1] INH + RMP + PZA (4M); INH + RMP (2M)
[2] INH + RMP + PZA + SM (4M); INH + RMP (2M)
[3] INH + RMP + EBM (6M); PZA (2M)
[4] SM + PZA (3M); ETH + EM (12M)
[5] Outro esquema terapêutico _____
124. Qual foi o desfecho (evolução)?
[1] Cura
[2] Alta por abandono
[3] Óbito
[9] Sem informação
125. Data agendada para próxima consulta ____/____/____
126. Entrevistador: _____
- Revisão do prontuário () Data: ____/____/____