

Artigo original

## A co-infecção tuberculose e HIV na infância.

Co-infeccion tuberculosis- HIV in children.

Joaquim Carlos V. Dias Van-Dúnem<sup>1</sup>, Rosana Alves<sup>2</sup>.

### RESUMO

A co-infecção tuberculose (TB) e síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) vem causando agravamento da morbidade e da mortalidade, por ambas as doenças, nas últimas duas décadas, particularmente em extensas áreas do continente africano. Os autores fazem revisão não sistemática da literatura, com base no Medline e em documentos oficiais de organismos internacionais de controle de doenças. Na criança, a TB apresenta aspectos clínicos e evolutivos semelhantes, entre pacientes não infectados e infectados pelo HIV. No entanto, o diagnóstico diferencial com outras doenças pulmonares e o tratamento merecem especial atenção, pela diversidade nosológica e pelas interações medicamentosas, respectivamente.

**Descritores:** tuberculose, vírus da imunodeficiência humana, criança.

### ABSTRACT

The co-infection tuberculosis (TB) and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) has been causing worsening of the morbidity and mortality for both diseases in the last two decades, particularly in extensive areas of the African continent. The authors present non systematic review of the literature based in Medline and in official documents of international organisms of control of diseases. Childhood TB presents clinical and evolutive aspects similar among patients HIV soronegative and soropositive. However, the differential diagnosis with other lung diseases and the treatment deserve special attention due to the nosologic diversity and drug interactions, respectively.

**Keywords:** tuberculosis, human immunodeficiency virus, child.

### EPIDEMIOLOGIA

#### Dados epidemiológicos

A evolução do número de 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 mundial no número de vítimas da doença e a piora nas medidas de controle, manifestada pela prevalência crescente de resistência aos fármacos anti-TB, observada em alguns países.

Nos países em desenvolvimento, a pobreza que acomete amplas faixas 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 vírus da Imunodeficiência humana (HIV, em inglês: *Human Immunodeficiency Virus*) têm sido responsabilizados pelos números crescentes da TB observados nesses países.<sup>1</sup>

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.<sup>2</sup>

Em 1989, a OMS estimou, em crianças menores de 15 anos de idade, uma incidência global anual de 1.3 milhões de casos de TB, e 450.000 óbitos.<sup>3,4</sup> Em áreas de elevada prevalência, a TB é responsável por 10% de todas as admissões hospitalares e por 10% dos óbitos em idade pediátrica.<sup>5</sup>

#### A tuberculose relacionada ao HIV

A relação entre a TB e o HIV foi estabelecida muito precocemente, no início da pandemia da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids), mas, na África, esta relação tornou-se mais evidente, com o aumento da incidência de TB coincidindo em tempo, espaço e pessoas, com a emergência da Aids. A magnitude do

1. Universidade Agostinho Neto – Luanda, Angola. Doutor em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

2. Faculdade Brasileira – UNIVIX. Vitória, ES. Doutora em Pesquisa Clínica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).



problema levou alguns especialistas a questionar se o continente africano não estaria perdido: *Is África lost?*<sup>6</sup>

A TB, ao lado da desnutrição, é a doença crônica mais prevalente em crianças na África, ao sul do Saara.<sup>7</sup> Estas doenças apresentam aspectos clínicos similares e frequentemente coexistem num mesmo doente,<sup>7</sup> tornando problemática a relação nosológica entre elas e piorando o prognóstico dessas crianças. Além disso, em crianças infectadas pelo HIV, a TB é importante causa de mortalidade e morbidade, infelizmente subdiagnosticada nos países em desenvolvimento.<sup>8</sup>

Estudos na África subsaariana mostraram taxas de co-infecção em crianças de 11% a 64%<sup>9-12</sup> e, na Índia, de 2% a 68%.<sup>13</sup> No Brasil, Alves e colaboradores,<sup>14,15</sup> avaliando a notificação de TB em crianças, encontraram associação com HIV em 1,6%, no período de 1989 a 1993, e de 12%, em 2000, na cidade do Rio de Janeiro. Mas, estudos de acompanhamento clínico em coortes de crianças infectadas pelo HIV demonstraram percentual de co-infecção com a TB bem superior: 38,8%, no ano de 1994, em São Paulo e 27,1%, no Espírito Santo, em 2004, neste, com confirmação de TB em 77% dos casos.<sup>16,17</sup>

As implicações na mortalidade em crianças seguramente subsidiam para manter a TB entre as 10 maiores causas de óbito nessa faixa, em todo o mundo.<sup>11,18</sup>

Uma diferença importante entre os adultos e crianças co-infectados pelo HIV e *M.tuberculosis* 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 está exposta 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 *M.tuberculosis*,<sup>19</sup> diminuindo, desta forma, a magnitude da importância da co-infecção em idades pediátricas.

A imunossupressão relacionada ao HIV, e objetivada por valores baixos de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, é um fator de risco independente para a ocorrência de TB em pacientes infectados pelo HIV.<sup>20</sup> Os valores baixos de linfócitos T CD4<sup>+</sup> têm correlação inversa, bem estabelecida, com o risco de infecções oportunistas e óbito.<sup>21-23</sup> O ponto de corte da contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, definidor do estágio de imunossupressão, é de 200 células/mm<sup>3</sup>. Dependendo do estágio de imunossupressão, o aumento do risco de desenvolver TB varia de 37% a 162%.<sup>24,25</sup>

## OS DESAFIOS DA TUBERCULOSE EM CRIANÇAS CO-INFECTADAS

### A evolução clínica

A apresentação clínica da TB em crianças infectadas pelo HIV não difere, de forma significativa, das crianças não infectadas, não obstante naquelas a do-

ença caminhe, mais freqüentemente, de forma mais grave.<sup>10-12,26</sup>

Os estudos sugerem que a história natural da TB, em crianças infectadas pelo HIV, com imunodeficiência, é semelhante à das crianças imunocompetentes menores, que adquirem a infecção primária antes dos dois anos de idade.<sup>11,12</sup> Nessas crianças, 10% a 20% evoluirão para doença pulmonar, 2-5% para formas graves e 75% a 80% não desenvolverão doença; sendo a ocorrência de TB ativa mais freqüente nos 12 meses subsequentes à infecção primária.

A estimativa do risco de evolução para TB ativa pós-infecção primária, em crianças infectadas pelo HIV não tratadas com anti-retrovirais, foi estabelecida por Starke:<sup>27</sup> 5% a 10% anualmente desenvolveriam doença ativa.

### O desafio diagnóstico

Ao contrário do adulto, o diagnóstico da TB na infância é um processo impreciso, feito de forma indireta, dependente de uma constelação de sinais e sintomas, radiografia de tórax, teste tuberculínico e história de contato com paciente bacilífero.<sup>28</sup> Na criança infectada pelo HIV, o quadro clínico da TB pode ser clássico ou atípico, como manifestação de uma fase mais avançada da imunossupressão,<sup>29</sup> na qual a interpretação da radiografia de tórax é variável, há a fragilidade na interpretação do PPD, coexistência de desnutrição e taxas relativamente baixas de confirmação bacteriológica.

O paciente pediátrico geralmente não transmite a afecção, devido à natureza paucibacilar da doença e à dificuldade em obter material para a bacteriologia. Este é o principal obstáculo à confirmação diagnóstica da TB na infância, na qual apenas 20% dos casos são bacilíferos.<sup>28</sup>

Com isto, o diagnóstico da TB pode ser retardado, com prejuízo ao paciente, ou então supervalorizado, isto é, realizado erroneamente, obrigando a criança a receber um tratamento anti-TB por um período mínimo de seis meses.

A febre persistente, a perda de peso ou desnutrição, a linfadenopatia e a pneumonia são comuns a ambas as doenças,<sup>31,32</sup> tornando difícil o diagnóstico clínico, pela redução significativa da especificidade da abordagem diagnóstica com base nos sintomas. No Brasil, em 2002, o Ministério da Saúde passou a precognizar o esquema de pontuação (*score*) para o diagnóstico da TB pulmonar em crianças e adolescentes, que tem apresentado boa acurácia também para crianças infectadas pelo HIV.<sup>28,30</sup>

### O papel do teste tuberculínico

O teste tuberculínico mantém a sua utilidade, mesmo em crianças infectadas pelo HIV e naquelas vacinadas com BCG, especialmente quando é fortemente positivo.<sup>33</sup> O valor considerado positivo varia entre 5 e 10mm, de acordo com o tipo de teste tuberculínico,



perfil epidemiológico e orientações do Ministério da Saúde de cada país. Em estudo realizado no Malawi, com crianças infectadas pelo HIV, o PPD (considerado positivo se maior ou igual a 10 mm) revelou ser um subsídio válido para o diagnóstico de TB.<sup>34</sup>

Nesse contexto, o PPD tem papel importante no acompanhamento preventivo de crianças infectadas pelo HIV. Ao identificá-la, deve-se qualificar o status da infecção pelo bacilo, pois o teste tuberculínico poderá ser positivo, isto é, mínimo de 5 mm de induração, mesmo em níveis baixos de células T CD4 e, através de características clínico-radiológicas, afastar a TB doença. Com o advento da terapia anti-retroviral, principalmente a terapia antiretroviral altamente ativa (HAART em inglês: *Highly active antiretroviral therapy*), a melhora imunológica pode promover a positividade do teste tuberculínico, indicando o momento de iniciar a quimioprofilaxia com isoniazida (INH).<sup>35</sup>

### 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 *M. tuberculosis*, 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. Pesquisas futuras devem clarificar o seu papel, em áreas não endêmicas, na triagem de contatos e nas populações imigrantes; e nas regiões endêmicas devendo-se avaliar a sua capacidade para detectar a infecção pelo *M. tuberculosis* em infectados pelo HIV.<sup>36</sup>

### A imagem

A interpretação das radiografias 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 *Mycobacterium avium*, pneumonias por fungos (histoplasmose, candidíase, cryptococose) e linfomas pulmonares.<sup>37,38</sup> Pode haver dificuldade na interpretação das radiografias pela ocorrência de achados atípicos em crianças, como as cavitações.

A condensação é a imagem radiológica mais frequentemente encontrada na criança com TB, infectada ou não pelo HIV. O diagnóstico diferencial com a pneumonia bacteriana decorre da não melhora do quadro clínico-radiológico após 15 dias de uso de antibióticos.<sup>35</sup>

### Os exames bacteriológicos

A cultura em meio sólido (Lowenstein-Jensen) tem sido, habitualmente, usada para o isolamento e identificação do *M. tuberculosis*, com resultados a seis semanas. O BACTEC mostrou ter melhor sensibilidade que o meio tradicional de Lowenstein-Jensen.<sup>39</sup> O iso-

lamento do *M. tuberculosis*, 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%.<sup>5,40,41</sup>

Estudo demonstrou positividade na baciloscopia no lavado gástrico de 52,2% e de 7,1%, no escarro, em crianças infectadas pelo HIV, na investigação direcionada por achados clínico-radiológicos.<sup>17</sup> Ainda na TB pulmonar, deve-se acrescentar aos métodos tradicionais a cultura de sangue e urina. Estudos em adultos demonstraram positividade na hemocultura de até 49%, nos caso em que a contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> encontra-se abaixo de 100 células/mm<sup>3</sup>. A broncofibroscopia pode ser indicada.<sup>41</sup>

### Outros exames de diagnósticos

Pela importância das formas extra-pulmonares 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 extra pulmonar. Os achados histopatológicos na TB ganglionar em infectados pelo HIV são menos sensíveis e específicos, uma vez que a formação de granulomas diminui, à medida que decrescem os linfócitos T CD4<sup>+</sup>.<sup>42</sup>

## OS DILEMAS DA TERAPÊUTICA

### As interações medicamentosas

Muitos fármacos para TB e HIV são feitos para adultos e têm de ser fracionados em metades e quartos para crianças, com todas as implicações dessa prática para a farmacocinética do medicamento. Da mesma forma, a maioria dos estudos de farmacocinética dos fármacos foi realizada em adultos, fazendo-se necessária a realização de estudos especificamente para crianças.

As crianças que tomam anti-bacilares e anti-retrovirais têm uma enorme quantidade de fármacos para ingerir, alguns dos quais, como os anti-retrovirais, em duas a três tomadas diárias. Conseqüentemente, emergem os problemas relacionados com a adesão à medicação, com insucesso terapêutico. Em estudo realizado em Lusaka (Zâmbia), menos de 40% das crianças que iniciaram terapêutica anti-TB retornaram para reavaliação.<sup>43</sup> Oliveira e colaboradores encontraram um índice de abandono duas vezes maior nas crianças infectadas pelo HIV, em comparação às não infectadas (30,6% vs 16,8%), em centro de referência no Rio de Janeiro.<sup>44</sup>

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

A IRIS é caracterizada pela exacerbação temporária de sinais, sintomas e achados radiológicos associados à TB, depois do início da terapêutica anti-retroviral, sendo outro problema colocado pela co-infecção



*M. tuberculosis* e HIV. A IRIS é, principalmente, atribuída à melhoria da resposta imune, não obstante uma reação de *hipersensibilidade* aos antígenos libertados pelos bacilos tuberculosos possa, igualmente, contribuir para a sua ocorrência.<sup>45</sup> O início da medicação anti-retroviral, menos de dois meses depois de iniciada a medicação anti-tuberculose, 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.

Os sintomas da IRIS mimetizam o agravamento do quadro de TB, com febre, perda de peso, dispnéia, e rápida progressão de adenopatias periféricas ou hiliares.<sup>46</sup> Os achados radiológicos são o desenvolvimento ou agravamento da lesão parenquimatosa pulmonar, linfadenopatia com necrose, nódulos pulmonares bilaterais e derrame pleural de pequeno volume.<sup>47</sup>

Em crianças, no início da medicação anti-retroviral, deve-se considerar que a rifampicina (RMP), em uso concomitante com a maioria dos inibidores das proteases (em inglês, PI – *Protease Inhibitor*) e/ou inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (em inglês NNR-TI – *Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor*), promove importante interação farmacológica no sistema microsomal hepático e da parede intestinal, podendo provocar redução significativa dos níveis séricos desses anti-retrovirais e, conseqüentemente, aumentar o risco de desenvolvimento de resistência do HIV ao esquema antiretroviral em uso.<sup>35,48</sup> Este fato implica ajustamento na dose e no tipo de fármacos, nem sempre possíveis nos países de maior prevalência de co-infecção, pela escassez de recursos. Além disso, esquemas anti-TB sem RMP têm queda na efetividade terapêutica, pela maior complexidade do esquema, maior dificuldade de adesão ao uso de medicação injetável (estreptomicina) e tempo mais prolongado de tratamento.<sup>35</sup>

Entretanto, estudos farmacocinéticos sugerem que a RMP pode ser utilizada, concomitantemente com alguns antiretrovirais, em pacientes co-infectados TB-HIV, desde que estes pacientes sejam tratados com esquemas que contenham efavirenz (EFZ) ou a associação saquinavir + ritonavir (SQV/RTV), sem necessidade de ajuste nas dosagens habituais.<sup>35</sup>

A RMP partilha alguns efeitos colaterais com os anti-retrovirais, dificultando o reconhecimento do fármaco causador do efeito colateral; alguns cuidados e regras devem ser observados, em crianças que necessitem iniciar medicação para ambas as doenças. Se a criança ainda não tiver iniciado a medicação anti-retroviral, é, de forma geral, recomendado iniciá-la 2 a 8 semanas depois de iniciado o tratamento antituberculoso, ou mesmo até completá-lo, dependendo da situação clínica, e só depois dar início ao tratamento anti-retroviral.<sup>26</sup> Este procedimento tem uma vantagem adicional de diminuir a incidência de ocorrência da síndrome de resposta inflamatória sistêmica. Idealmente, procede-se a uma avaliação da contagem da células

T-CD4<sup>+</sup> e quantificação da carga viral, após 30 e 60 dias do início da terapia antituberculosa, utilizando-se tais parâmetros para indicar a terapia anti-retroviral.<sup>35</sup>

Como as orientações sobre a combinação de tratamentos anti-TB e anti-retroviral são revisadas com frequência, é recomendado, sempre, consultar as informações mais recentes da Organização Mundial da Saúde (OMS) na web site (<http://www.who.int/hiv/mediacentre>), ou do Ministério da Saúde do país, pois em alguns locais, como no Brasil, as normas da OMS diferem significativamente das adotadas no país.<sup>29,49</sup>

### **A resistência aos fármacos**

Os organismos resistentes detectados em crianças são, habitualmente, provenientes de adultos com elevadas cargas bacilares, que recebem tratamento inadequado ou são não aderentes à medicação. A TB resistente às drogas, em crianças, resulta, quase exclusivamente, de transmissão recente,<sup>50</sup> 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.

Schaaf e colaboradores<sup>51</sup> demonstraram que, em crianças, o atraso em iniciar o tratamento depois do diagnóstico de TB MDR teve como mediana 2 dias, se o caso fonte de TB MDR foi tomado em conta, 246 dias, se o padrão de sensibilidade às drogas do caso fonte não foi considerado, e 283 dias, se não encontrado o caso fonte, situação mais comum nos países em desenvolvimento.<sup>52</sup>

### **A PREVENÇÃO**

A melhor prevenção seria alcançar as metas mundiais traçadas pela OMS: detectar, pelo menos, 70%, curar 85% dos casos de TB e tratar 3 milhões infectados HIV em países em desenvolvimento.<sup>29,53</sup>

Como prioridade 1, o controle do HIV, pois a infecção pelo HIV sem tratamento deteriora a função imunológica, aumentando a susceptibilidade às infecções, inclusive TB, além de aumentar o risco de progressão da infecção pelo *M. tuberculosis* para doença. E, como prioridade 2, o controle da tuberculose, através da detecção e do tratamento dos bacilíferos, impedindo a transmissão às crianças.

### **A vacina Bacille Calmette-Guérin (BCG)**

Em estudo realizado na África, cerca de 15% das crianças vacinadas ao nascimento com BCG (cepa dinamarquesa) apresentaram doença micobacteriana devido ao BCG, 6% sob a forma de doença disseminada.<sup>54,55</sup> Baseada nestes achados, e nos resultados semelhantes de Fallo e colaboradores, a OMS, em 2007, reviu as indicações para vacinação BCG em crianças expostas e infectadas pelo HIV, desaconselhando-a em crianças infectadas, independentemente de terem ou não sintomas.<sup>56</sup>



O Grupo de Trabalho - BCG da União Internacional contra Tuberculose e Doenças Pulmonares (IUATLD *BCG Working Group*) - revisou as orientações da OMS, no final de 2007, apoiando-as: a infecção pelo HIV em criança é, agora, uma contra-indicação para a vacinação BCG. Algumas estratégias têm sido traçadas, pois é reconhecido o papel da vacina BCG contra formas graves da tuberculose e sua importância em países onde a TB é endêmica. Tais estratégias envolvem o Programa de Prevenção da Transmissão HIV Mãe-filho (em inglês *PMTCT - Prevention of Mother to Child HIV Transmission*), com o adiamento da vacinação ao nascimento para o 3º mês de vida (entre 10 e 14 semanas de vida), após o resultado negativo ao teste HIV PCR, combinada à outra estratégia de prevenção, a quimioprofilaxia com INH.<sup>57</sup>

No que se refere às complicações da vacina, o risco depende da cepa de BCG, 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.<sup>58-60</sup>

A complicação mais grave da imunização em crianças infectadas pelo HIV, a infecção disseminada pelo BCG, tem sido descrita e é mais freqüente em crianças menores de 2 anos de idade.<sup>61,62</sup> Todavia, estudos de coorte em crianças africanas<sup>60,63</sup> não revelaram tal complicação, possivelmente por ser uma situação clínica indistinguível da fase terminal da AIDS e, nestes estudos, não terem sido realizadas as hemoculturas que poderiam detectá-la.

#### **A quimioprofilaxia com isoniazida**

Em países onde TB e AIDS são prevalentes, deve-se ter especial atenção à co-infecção. Em muitos casos, o diagnóstico é tardio, com grau avançado de

imunossupressão, mas alguns programas de Controle da AIDS, mesmo em países em desenvolvimento, acompanham crianças infectadas pelo HIV em estágio precoce, favorecendo a investigação sistemática para infecção pelo *M. tuberculosis*, através do teste tuberculínico anual. Caso o PPD tenha resultado positivo, isto é, igual ou superior a 5mm, a possibilidade de doença é investigada e, ao ser afastada, a quimioprofilaxia é iniciada.<sup>35</sup>

A mesma recomendação é seguida quando um contato de TB é detectado, geralmente um adulto bacilífero. Inicia-se a quimioprofilaxia com INH, na dose de 10mg/kg/dia e, paralelamente, o exame clínico, o teste tuberculínico e a radiografia de tórax são realizados, a fim de afastar a doença.<sup>35</sup>

A profilaxia com Isoniazida, em crianças infectadas pelo HIV, poderá se tornar a maior ação de saúde pública na redução da incidência e morte por TB. São necessários mais estudos sobre a duração da profilaxia, assim como seu uso em crianças em uso de HAART.<sup>64</sup>

#### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Caminhamos para a meta de 2015: melhorar a sobrevivência e a saúde da criança, através do controle de doenças transmissíveis, incluindo a TB e o HIV.<sup>65</sup>

Todo o empenho deverá ser aplicado no acompanhamento destas famílias, não apenas no acompanhamento isolado das crianças infectadas pelo HIV, considerando-se a comunidade em que elas vivem, através da integração de Programas de Controle e voltados para a saúde, reforçando a estratégia de busca e tratamento supervisionado dos adultos bacilíferos e analisando o estabelecimento de normas de quimioprofilaxia com INH no contexto da co-infecção TB-HIV.

#### **REFERÊNCIAS**

- Rosemberg J. Tuberculose atual no mundo e no Brasil. *Bol Soc Paulista Pneumol Tisiolog* 1995;3(4):1-5.
- WHO. Global tuberculosis control - surveillance, planning, and financing. Geneva: World Health Organization; 2006.
- WHO. Childhood tuberculosis and BCG vaccine: EPI update supplement. Geneva: World Health Organization; 1989.
- Sudre P, ten Dam G, Kochi A. Tuberculosis: a global overview of the situation today. *Bull World Health Organization* 1992;70:149-59.
- Starke JR. Pediatric tuberculosis: time for a new approach. *Tuberculosis* 2003; 83:208-12.
- Stanford JL, Grange JM, Pozniak A. Is Africa lost? *Lancet* 1991;31(338):557-8.
- Bobossi-Serengbe G, Tembetei PJ, Mobima T, Yango F, Kassa-Kelembho E. Tuberculosis and HIV co-infection among children hospitalized in Bangui (Central African Republic). *Arch Pediatr* 2005;12(8):1215-20.
- 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.
- 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):844-51.
- 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):672-8.
- 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;21:1053-61.
- 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;4:448-54.
- Merchant RH, Oswal JS, Bhagwat RV, Karkare J. Clinical profile of HIV infection. *Indian Pediatr* 2001;38:239-46.
- Alves R. Epidemiologia e controle da tuberculose infantil no Município do Rio de Janeiro no período de 1989 a 1993 [dissertação]. Rio de Janeiro: Faculdade de Medicina da UFRJ; 1997.
- Alves R, Sant'Anna CC, da Cunha AJLA. Tuberculosis and HIV co-infection in children under 15 years of age in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7(2):198-9.
- Della Negra M, Queiroz W, Lian YC, et al. Tuberculosis in pediatric AIDS patients. *Pediatr. AIDS and HIV infect.* 1994;5(4):221-5.
- Alves R, Moreira-Silva S, Frauches D, Bracéelos J, Yamaguti E,



- Prebianche P, et al. Características e diagnóstico da tuberculose em 35 crianças com AIDS. *Rev Chil Pediatr*. 2004;75(Supl): S59-S95.
18. Chintu C, Mudenda V, Lucas S, Nunn A, Lishimpi K, Maswahu D, et al. Lung diseases at necropsy in African children dying of respiratory illnesses: a descriptive study. *Lancet* 2002;360(9338):985-90.
  19. Nelson LJ, Wells CD. Global epidemiology of childhood tuberculosis. *International Journal of tuberculosis and lung diseases* 2004;8:636-47.
  20. Sudre P, Hirschel B, Toscani L, Ledergerber B, Rieder HL. Risk factors for tuberculosis among HIV-infected patients in Switzerland. *Eur Respir J* 1996;9(2):279-83.
  21. Nunn PP, Elliott AM, McAdam KP. Impact of human immunodeficiency virus on tuberculosis in developing countries. *Thorax* 1994;49(5):511-8.
  22. Ackah AN, Coulibaly D, Digbeu 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, Côte d'Ivoire. *Lancet* 1995; 345(8950):607-10.
  23. 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):269-72.
  24. Cantwell MF, Snider DE Jr, Cauthen GM, Onorato IM. Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985 through 1992. *JAMA*. 1994;272(7):535-9.
  25. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider DE Jr. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1991;324(23):1644-50.
  26. Cruz AT, Starke JR. Clinical manifestations of tuberculosis in children. *Paediatric Respiratory Reviews* 2007;8:107-17.
  27. Starke JR. Tuberculosis. In: Jenson HB, Baltimore RS, editors. *Pediatric infectious diseases: principles and practices*. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 396-419.
  28. Sant'Anna CC, Orfaliais CTS, March MFPB, Conde MB. Evaluation of a proposed diagnostic score system for pulmonary tuberculosis in Brazilian children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(4):463-65.
  29. WHO. *Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children*. Geneva: World Health Organization; 2006. (WHO/HTM/TB/2006.371).
  30. Alves R, Binda D, Frauches D, Moreira-Silva S, Riccio C. Avaliação do escore do Ministério da Saúde do Brasil para diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes infectados pelo HIV. In: VII Congresso Latinoamericano de Neumologia Pediátrica. Mar Del Plata; 2007. Disponível em: <http://www.neumologia-pediatria.cl>.
  31. 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.
  32. 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):110-15.
  33. Schaaf HS, Geldenhuys A, Gie RP, Cotton MF. Culture-positive tuberculosis in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:599-604.
  34. 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.
  35. Ministério da Saúde, Brasil. Fundação Nacional de Saúde. *Tuberculose: guia de Vigilância Epidemiológica*. Brasília; 2002. Disponível em:
  36. <[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual\\_tuberculose.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_tuberculose.pdf)>
  37. Marais BJ, Pai M. New approaches and emerging technologies in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Paediatr Respir* Review 2007;8(2):124-33.
  38. Pérez Mato S, van Dyke RB. Pulmonary infections in children with HIV infection. *Semin Respir Infect* 2002;17(1):33-46.
  39. Graham SM, Gibb DM. HIV disease and respiratory infection in children. *British Medical Bulletin* 2002;61(1):133-50.
  40. Gray JW. Childhood tuberculosis and its early diagnosis. *Clin Biochem* 2004;37:450-5.
  41. 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):130-4.
  42. 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;148:1292-7.
  43. 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):3254-7.
  44. 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):219-23.
  45. da Silva Oliveira VL, da Cunha AJLA, Alves R. Tuberculosis treatment default among Brazilian children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(8):864-9.
  46. 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):1305-13
  47. Lawn SD, Bekker L-G, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005;5:361-72.
  48. 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;61:833-43.
  49. 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(09):185-9.
  50. Sant'Anna CC, Hijjar MA. Recent contribution of the World Health Organization to control childhood tuberculosis. *Rev saúde Pública* 2007;41(Supl.1):117-20.
  51. 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):523-8.
  52. Schaaf HS, Shean K, Donald PR. Culture confirmed multidrug resistant tuberculosis: diagnostic delay, clinical features, and outcome. *Arch Dis Child* 2003;88(12):1106-11.
  53. Mandalakas AM, Starke JR. Current concepts of childhood tuberculosis. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005;16(2):93-104.
  54. WHO. *TB/HIV: a clinical manual*. Geneva: World Health Organization; 2004. (WHO/HTM/TB/2004.329).
  55. Hesselning AC, Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Fine PEM, Godfrey-Faussett P, et al. The risk of disseminated Bacille Calmette-Guérin (BCG) disease in HIV-infected children. *Vaccine* 2007;25:14-8.
  56. 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.
  57. WHO. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. *Weekly Epidemiological Record* 2007;82(21):181-96.
  58. Hesselning AC, Cotton MF, Fordham von Reyn C, Graham SM, Gie RP, Hussey GD. Consensus statement on the revised World Health Organization recommendations for BCG vaccination in HIV-infected infants. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12(12):1376-9.
  59. Ryder RW, Oxtoby MJ, Mvula M, Batter V, Baende E, Nsa W, et al. Safety and immunogenicity of bacille Calmette-Guérin,



- diphtheria-tetanus-pertussis, and oral polio vaccines in newborn children in Zaire infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr* 1993;122(5):697-702.
60. 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):414-8.
  61. Center for Disease C. BCG vaccination and pediatric HIV infection--Rwanda, 1988-1990. *Morb Mortal Wkly Rep* 1991;40(48):833-6.
  62. Edwards KM, Kernodle DS. Possible hazards of routine bacillus Calmette-Guérin immunization in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(9):836-8.
  63. Talbot EA, Perkins MD, Silva SFM, Frothingham R. Disseminated bacille Calmette-Guérin disease after vaccination: case report and review. *Clin Infect Dis* 1997;24(6):1139-46.
  64. 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):195-9.
  65. Cochrane Database Syst Rev. Impact of tuberculosis preventive therapy on tuberculosis and mortality in HIV infected children. 2009 Jan 21;(1):CD006418.
  66. OMS. Alianza alto a la tuberculosis y Organización Mundial de la Salud. Plan mundial para detener la tuberculosis 2006-2015. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2006. (WHO/HTM/TB/2006.35).