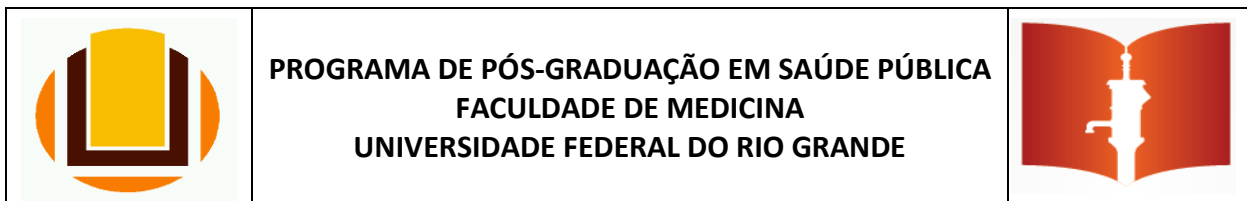




**PROGRAMA DE POS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA
FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE**

**MORTALIDADE POR TUBERCULOSE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ATÉ 19 ANOS NO BRASIL
ENTRE 1996 A 2017: UM ESTUDO ECOLÓGICO DE SÉRIES TEMPORAIS.**

TYELE GOULART PERES



**MORTALIDADE POR TUBERCULOSE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ATÉ 19 ANOS NO BRASIL
ENTRE 1996 A 2017: UM ESTUDO ECOLÓGICO DE SÉRIES TEMPORAIS.**

TYELE GOULART PERES
Mestranda

LINJIE ZHANG
Orientador

RIO GRANDE, RS, DEZEMBRO DE 2019.

TYELE GOULART PERES

**MORTALIDADE POR TUBERCULOSE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ATÉ 19 ANOS NO BRASIL
ENTRE 1996 A 2017: UM ESTUDO ECOLÓGICO DE SÉRIES TEMPORAIS.**

**Dissertação de mestrado apresentada como requisito
Parcial para obtenção do título de mestre junto ao
Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública
Da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do Rio Grande.**

Orientador: Prof. Dr. Linjie Zhang

RIO GRANDE, RS, DEZEMBRO DE 2019

Ficha Catalográfica

P437m Peres, Tyele Goulart.

Mortalidade por tuberculose em crianças e adolescentes até 19 anos no Brasil entre 1996 a 2017: um estudo ecológico de séries temporais / Tyele Goulart Peres. – 2019.

72 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande – FURG, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Rio Grande/RS, 2019.

Orientador: Dr. Linjie Zhang.

1. Estudos Ecológicos 2. Tuberculose 3. Mortalidade de Crianças
4. Adolescentes I. Zhang, Linjie II. Título.

CDU 616-002.5(81)

Catálogo na Fonte: Bibliotecário José Paulo dos Santos CRB 10/2344

TYELE GOULART PERES

**MORTALIDADE POR TUBERCULOSE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ATÉ 19 ANOS NO BRASIL
ENTRE 1996 A 2017: UM ESTUDO ECOLÓGICO DE SÉRIES TEMPORAIS.**

Banca examinadora:

Linjie Zhang, (Universidade Federal de Rio Grande – FURG)

Orientador

Fernando César Wehrmeister, (Universidade Federal de Pelotas - UFPEL)

Examinador externo

Rodrigo Dalke Meucci, (Universidade Federal de Rio Grande – FURG)

Examinador interno

Christian Loret de Mola, (Universidade Federal de Pelotas - UFPEL)

Examinador suplente

RIO GRANDE, RS, DEZEMBRO ODE 2019

LISTA DE SIGLAS

BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
BCG	Bacilo Calmette-Guérin
BRICS	Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul.
CID-10	Classificação Internacional de Doenças
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
DFC	Dose Fixa Combinada
DOTS	Tratamento Diretamente Observado
EB	Esquema Básico
ESF	Estratégia Saúde da Família
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IBGE	<i>Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística</i>
Mtb	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
PCT-DF	Programa de Controle da Tuberculose - Distrito Federal
PRO-AIM	Programa de aprimoramento das informações de mortalidade no Município de São Paulo
RHZE-DFC	Rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) e etambutol (E) - dose fixa combinada
SEADE	Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados de São Paulo
SIH-SUS	Sistema de Informações Hospitalares
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
SR	Sintomáticos respiratórios
SRE	Sintomáticos Respiratórios Esperados
SUS	Sistema Único de Saúde
TB	Tuberculose
TBMR	Tuberculose Multirresistente
TRM-TB	Teste Rápido Molecular
TS	Teste de Sensibilidade

Mortalidade por tuberculose em crianças e adolescentes até 19 anos no Brasil entre 1996 a 2017: um estudo ecológico de séries temporais.

RESUMO

Objetivo: Analisar a tendência temporal de mortalidade por tuberculose em crianças e adolescentes no Brasil no período de 1996 a 2017.

População alvo: Crianças e adolescentes brasileiras com idade até 19 anos.

Delineamento: Estudo ecológico de séries temporais, baseado nos dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade do DATASUS.

Desfecho: Coeficiente de mortalidade por tuberculose por 100.000 habitantes.

Análise: A análise de tendência foi realizada utilizando-se modelos de regressão linear simples, sendo a variável dependente (Y) o coeficiente de mortalidade e a variável independente (X) o ano de estudo. Foi calculada também a redução relativa do coeficiente de mortalidade: taxa média no período inicial (1996-1998) subtraída da taxa média no período final (2015-2017) dividida pela taxa média no período inicial, multiplicando por 100. A tendência foi considerada significativa quando o modelo obteve $p < 0,05$.

Resultados: No período estudado ocorreram 2785 óbitos por tuberculose em crianças e adolescentes de 0 a 19 anos no Brasil. Destes, 30,0% eram crianças menores de 4 anos e 47,6% eram adolescentes de 15 a 19 anos. Observou-se um decréscimo significativo de mortalidade por tuberculose no período estudado em todos os grupos etários e todas as regiões do país. A redução média anual do coeficiente de mortalidade por tuberculose foi de - 0.009 (IC95% - 0.011 a - 0.007) e uma redução relativa de 61,3% no Brasil como um todo. A faixa-etária até 4 anos de idade apresentou a maior redução relativa (82%) e a maior redução média anual do coeficiente de mortalidade por tuberculose (-0.019, IC95% - 0.024 a - 0.013). A faixa-etária de 15 a 19 anos apresentou a menor redução relativa (49%), e continua tendo maiores coeficientes de mortalidade por tuberculose. Em relação às regiões do país, a Norte

apresentou a maior redução média anual e a Nordeste a maior redução relativa no período estudado; porém, as taxas de mortalidade por tuberculose permaneceram elevadas na região Norte.

Conclusão:

Os coeficientes de mortalidade por tuberculose em crianças e adolescentes até 19 anos tiveram redução significativa em todos os grupos etários e todas as regiões do país no período de 1996 a 2017. Porém, a Região Norte e os adolescentes de 15 a 19 anos ainda apresentam maiores coeficientes de mortalidade por tuberculose, quando comparadas com outras regiões do país e com outros grupos etários.

Descritores: estudos ecológicos, tuberculose, mortalidade de crianças, adolescentes.

Tuberculosis mortality in children and adolescents until 19 years in Brazil between 1996 and 2017: an ecological time-series study.

ABSTRACT

Aim: To analyze the temporal trend of tuberculosis mortality in children and adolescents in Brazil from 1996 to 2016.

Target population: Brazilian children and adolescents up to 19 years old.

Design: Ecological time-series study based on data from the DATASUS Mortality Information System.

Outcome: Mortality coefficient for tuberculosis per 100,000 inhabitants.

Analysis: Trend was assessed using simple linear regression models, with the mortality coefficient as the dependent variable (Y) and the year of study as the independent variable (X). The relative reduction in the mortality coefficient was also calculated: average rate in the initial period (1996-1998) subtracted by average rate in the final period (2015-2017) divided by average rate in the initial period, multiplying by 100. The trend was considered significant, when the model obtained $p < 0.05$.

Results: During the study period, there were 2785 deaths from tuberculosis in children and adolescents aged 0 to 19 years in Brazil. Of these, 30.0% were children under 4 years and 47.6% were teenagers from 15 to 19 years. There was a significant decrease in tuberculosis mortality during the studied period in all age groups and all regions of the country. The average annual reduction in the coefficient of tuberculosis mortality was - 0.009 (95% CI - 0.011 to - 0.007) and a relative reduction of 61.3% in Brazil as a whole. The age group up to 4 years old presented the largest relative reduction (82%) and the largest annual average reduction in the tuberculosis mortality coefficient (-0.019, 95% CI - 0.024 to - 0.013). The age group of 15-19 years showed the lowest relative reduction (49%), and still has the highest mortality rates from tuberculosis. Regarding the regions of the country, the North presented

the largest annual average reduction and the Northeast the largest relative reduction in the studied period; however, mortality rates from tuberculosis remained high in the northern region.

Conclusion:

Mortality rates from tuberculosis in children and adolescents up to 19 years of age had a significant reduction in all age groups and all regions of the country between 1996 and 2017. However, the Northern Region and adolescents aged 15-19 years still have higher mortality rates from tuberculosis, when compared with other regions of the country and with other age groups.

Descriptors: ecological studies, tuberculosis, mortality, children, adolescents.

CONTEÚDOS DO VOLUME

1.	Projeto	13
2.	Adaptações em relação ao projeto inicial (se houver)	45
3.	Normas da Revista	47
4.	Artigo	50
5.	Nota à imprensa	66
6.	Anexos	69
7.	Apêndices	72

SUMÁRIO

1	Projeto	13
1.1	Introdução	14
1.2	A tuberculose	15
1.2.1	Definição, rastreamento e tipos de manifestação	15
1.2.2	Diagnóstico	17
1.2.3	Tratamento	19
1.3	Tuberculose em crianças e adolescentes	21
1.4	Aspectos Epidemiológicos de tuberculose	23
1.5	Evidências Existentes sobre mortalidade e hospitalização por tuberculose no Brasil: uma abordagem sistemática.	24
1.5.1	Síntese dos estudos encontrados	26
1.5.2	Síntese dos resultados dos estudos encontrados.	28
2	Justificativa	30
3	Objetivos	31
3.1	Objetivo geral	31
3.2	Objetivos específicos	31
4	Hipóteses	32
5	Metodologia	32
5.1	Local do estudo	32
5.2	População Alvo	33
5.3	Delineamento	33
5.4	Fonte de Dados e Extração	33
5.4.1	Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM)	34
5.4.2	Sistema de Informações Hospitalares (SIH)	34
5.4.3	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)	35
5.4.4	Extração de Dados	35
5.5	Variáveis	36
5.5.1	Variáveis Dependentes	36
5.5.2	Variáveis Independentes	37
5.5.3	Variáveis Estratificadoras	37
5.6	Processamento de Análise de Dados	37
6	Aspectos éticos	38
7	Divulgação dos resultados	38
8	Orçamento	38
9	Cronograma	39
10	Referências bibliográficas	39
11	Adaptações em relação ao projeto inicial	45
12	Normas da Revista	47
12.1	Artigo	50
12.2	Nota à imprensa	66
13	Anexos	69
13.1	Anexo 1 – Critérios para leitura e interpretação dos resultados da baciloscopia.	70
13.2	Anexo 2 – Interpretação do teste molecular rápido (TRM-TB)	70
13.3	Anexo 3 – Interpretação teste de cultura por meio da contagem de colônias	70

13.4	Anexo 4 – Sistema de pontuação para diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças – Ministério da Saúde, Brasil.	71
14	Apêndice	72
14.1	Apêndice 1: Tabela de extração dos dados de óbitos por tuberculose em crianças e adolescentes no Brasil.	73
14.2	Apêndice 2: Tabela complementar dos coeficientes de mortalidade por tuberculose dos anos de 1996 até 2017 segundo sexo, faixa-etária e regiões geográficas.	74

1.Projeto

1.1 Introdução

A tuberculose (TB) é uma doença tão antiga quanto a civilização. De acordo com evidências arqueológicas é possível admitir que os primeiros casos tenham sido encontrados em múmias de 5000 anos a. C no Egito. No continente Americano, mais especificamente na América do Sul, a presença de Tuberculose pulmonar foi encontrada em uma múmia peruana 1.100 a. C (MACIEL et al, 2012). Nas civilizações antigas a doença era considerada um castigo divino, até que na Grécia antiga iniciou-se o entendimento de que a TB era natural (KRITSKI, CONDE E SOUZA, 2000).

A tuberculose no Brasil seguiu os padrões da Europa durante a Revolução Industrial, sendo denominada “a praga dos pobres”, pois acometia em grande maioria indivíduos com moradias insalubres, higiene precária e alimentação deficiente (MACIEL et al, 2012). O aumento na incidência de tuberculose no mundo, em especial em centros urbanos e regiões onde existe elevada infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida ou *human immunodeficiency virus* (HIV) vem sendo descrito por diversos estudos.

De acordo com os autores Kritski, Conde e Souza (2000) a mudança na dinâmica de transmissão da *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) torna-se evidente quando levamos em consideração os ambientes hospitalares, pois, a prevalência de comorbidades é elevada e esses pacientes tendem a ficar mais tempo internados sem isolamento, o que poderia facilitar a transmissão da doença. Além disso, os autores ainda destacam que estes pacientes não tem a evolução clínica igual aos pacientes sem comorbidades e apresentam maior taxa de mortalidade e efeitos adversos aos medicamentos (KRITSKI, CONDE E SOUZA, 2000).

O número de casos estava em declínio no mundo, até que passaram a aumentar nos anos 80, fazendo com que a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarasse a doença uma emergência (ANTUNES e WALDMAN, 1999). Segundo a OMS a tuberculose é uma das 10 principais causas de morte no mundo, sendo a principal quando se fala em mortes relacionadas à resistência antimicrobiana e morte de pessoas com HIV. No ano de 1995 ocorreram 3 milhões de mortes por tuberculose no mundo, sendo que na América Latina foram 75 mil mortes, ou seja, 200 por dia. Os autores Kritski, Conde e Souza (2000) comentam que “as futuras gerações lembrarão está década como o tempo em que a humanidade permitiu que o mortal bacilo viajasse através do ar e se tornasse resistente às drogas, por conseguinte incurável pelo mundo todo”.

No ano de 1980 foram registrados 6916 óbitos por tuberculose no Brasil, e em 2004 foram 4928, demonstrando redução na taxa de mortalidade por TB de 5,8/100.000 para 2,8/100.000 (BIERRENBACH et al, 2007). No período de 1980 até 2001 o coeficiente de mortalidade por TB no Brasil decresceu de 5,9/100.000 para 3,1/100.000, sendo um decréscimo de 47,5% (HINO et al, 2007). Entre 1980 e 2004 no Brasil a menor queda de mortalidade por TB foi na faixa etária de 20 a 39 anos, na faixa etária pediátrica houve lenta diminuição nas taxas para ambos os sexos (BIERRENBACH et al, 2007). Segundo os autores Sant' Anna et al (2002) existem poucos dados epidemiológicos sobre TB infantil no Brasil e as crianças menores de dois anos de idade têm o dobro das taxas de adoecimento do que as crianças maiores (SANT'ANNA et al, 2002).

O tratamento para tuberculose no Brasil atualmente está disponível no Sistema Único de Saúde, ainda assim segue sendo uma grande ameaça para a saúde pública. Diversos fatores podem contribuir para que a TB continue como uma emergência em muitos países, como por exemplo a comorbidade com outras doenças, a situação socioeconômica, a dificuldade no acesso aos serviços e as migrações. Diante disso, o presente estudo tem como objetivo analisar a tendência temporal de mortalidade e hospitalização por tuberculose em crianças e adolescentes no Brasil no período de 1996 a 2016, e espera-se que este estudo contribua para a informação a respeito da evolução da mortalidade e da morbidade hospitalar por tuberculose nessa população.

1.2 A tuberculose.

1.2.1 Definição, rastreamento, tipos de manifestação.

A tuberculose (TB) é caracterizada pela presença do *Mycobacterium tuberculosis*, identificado em 1882 por Robert Koch, e é uma doença bacteriana infecciosa (ENGEL, C. et al, 2013). A transmissão de TB se dá por meio de gotículas expelidas pela tosse, fala ou espirro de uma pessoa infectada. Quando uma pessoa inala essas gotículas, os bacilos vão para os alvéolos pulmonares, provocando uma resposta inflamatória natural do corpo na tentativa de eliminar o agente infeccioso. Quando uma pessoa está saudável, a infecção pode não causar sintomas, pois o sistema imunológico age para isolar a bactéria. Uma pessoa infectada pode passar a bactéria durante um ano para cerca de 5% a 10% dos seus contatos próximos (KRITSKI, CONDE E SOUZA, 2000).

A principal medida de controle da TB é identificar precocemente o paciente infectado e iniciar o tratamento adequado para prevenir a transmissão. A busca ativa de sintomáticos respiratórios (SR) consiste em identificar pessoas com tosse por tempo igual ou superior a três semanas, consideradas com suspeita de tuberculose pulmonar (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2009). O objetivo da busca ativa a longo prazo é a diminuição da incidência de TB, para isso, foram definidos alguns parâmetros para o número de sintomáticos respiratórios esperados (SRE): 1% da população ou 5% dos atendimentos de primeira vez de indivíduos com 15 anos ou mais (1% a 2% na Estratégia Saúde da Família, 5% na Unidade Básica de Saúde e 8% a 10% nas urgências, emergências e hospitais) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Ainda de acordo com o Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, espera-se que em média de três a quatro doentes bacilíferos sejam encontrados para cada 100 sintomáticos respiratórios examinados. Os SR identificados são orientados para a coleta do exame de escarro, uma coleta é feita no momento de identificação e outra no dia seguinte (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Os principais sintomas da tuberculose ativa do pulmão são fraqueza, perda de peso, febre, suor noturno, e tosse, que pode ser acompanhada de expectoração ou sangue. “É importante lembrar que cerca de 90% dos casos de tuberculose são da forma pulmonar e, destes, 60% são bacilíferos” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). A tuberculose é considerada um agravo de notificação para a saúde pública pela magnitude, transcendência e vulnerabilidade, isso significa ter alta incidência e potencial de cura (ENGEL, C. et al, 2013).

A tuberculose pode se manifestar de diferentes formas clínicas, sendo a mais comum a tuberculose pulmonar. A TB pulmonar pode se apresentar como primária (ocorre em indivíduos que ainda não tiveram contato com o bacilo, sendo comum em crianças (KRITSKI, CONDE E SOUZA, 2000), o paciente pode ter febre, sudorese noturna e humor irritado); ou como forma pós-primária\secundária (a partir de uma nova infecção ou da reativação de bacilos latentes, mais comum em adolescentes e adultos jovens, o paciente pode apresentar mais comumente a tosse seca) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Outra forma de TB primária é a miliar, considerada uma forma grave da doença por causar comprometimento em outros órgãos além do pulmão, mais comum em crianças menores de 2 anos e não vacinadas (ENGEL, C. et al, 2013), e adultos jovens, possuindo sintomas como emagrecimento, tosse e fraqueza. A TB miliar acomete cerca de 10% dos

pacientes HIV positivos, e cerca de 30% dos pacientes com essa forma clínica apresentam alterações do sistema nervoso central (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

A forma clínica extrapulmonar pode ser manifestada por alguns tipos de tuberculose como a pleural, o epiema pleural tuberculoso, a tuberculose ganglionar periférica, a tuberculose meningoencefálica, a tuberculose pericárdica e a tuberculose óssea. A forma extrapulmonar depende do órgão a qual está sendo apresentada, a TB ganglionar por exemplo, mais comum em pacientes HIV positivos e crianças, apresenta gânglios endurecidos ou amolecidos e a TB óssea, que representa de 10% a 20% das lesões extrapulmonares na infância, apresenta dor lombar, dor a palpação e sudorese noturna (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

1.2.2 Diagnóstico

Existem três principais exames laboratoriais para o diagnóstico da TB pulmonar, que são importantes para comprovar o diagnóstico da doença e observar o nível de transmissibilidade: exame feito diretamente do material respiratório (baciloscopia e o teste molecular rápido); a cultura para isolamento de bactérias e o teste de sensibilidade (TS).

A Baciloscopia consiste em identificar o bacilo álcool-ácido resistente (BAAR). São coletadas duas amostras de escarro, uma no dia da consulta e outra no dia seguinte em jejum, e em caso de resultado positivo os bacilos são identificados por apresentarem coloração vermelha, pois “a parede celular, rica em lipídeos, possui características que permitem a coloração pela fucsina, o que dificulta a descoloração pelo álcool-ácido” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008). A baciloscopia é o primeiro recurso diagnóstico indicado pela OMS, no entanto, sua sensibilidade é de apenas 57% (CAMPOS, L. 2016).

Existem alguns critérios para leitura e interpretação dos resultados da baciloscopia, a tabela destes critérios está no Anexo 1 deste volume. Além disso, para o diagnóstico bacteriológico é necessário BAAR positivo em duas amostras, BAAR positivo em uma amostra e uma cultura positiva ou BAAR negativo em duas amostras e indícios clínicos e radiográficos (neste caso solicitar amostras adicionais) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Cerca de 40% a 60% da baciloscopia de paciente com TB pulmonar são positivas. Durante o tratamento da TB também pode-se solicitar baciloscopia, pois ela auxilia no acompanhamento e evolução da doença (KRITSKI, CONDE E SOUZA, 2000).

Assim como a baciloscopia outro exame feito diretamente do material respiratório é o Teste Rápido Molecular (TRM-TB), que foi incorporado em 2012. Este consiste em uma técnica indicada para diagnóstico de adultos e crianças nunca tratados antes, ou seja, casos novos. Este teste tem execução rápida em laboratório e o resultado é gerado de forma automática, informando a presença ou a ausência do *Mtb*. A sensibilidade e especificidade desta técnica é de mais de 90%, sendo mais baixa apenas em crianças com menos de 10 anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). A interpretação do teste molecular pode ser entendida por meio da tabela no anexo 2 deste volume.

O exame de cultura permite testar para sensibilidade de drogas antituberculose através do crescimento e isolamento de micobactérias. Este método apresenta sensibilidade de 80% a 85% e especificidade de 99%, sendo o método de referência (padrão-ouro) para avaliação de novos métodos diagnósticos. É preconizada a oferta universal do exame de cultura, no entanto, essa oferta ainda não foi possível de ser implantada em todo o país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

Por não ser possível acesso universal a cultura é indicada em alguns casos específicos como: a suspeita clínica com resultado da baciloscopia negativa, a suspeita de TB e amostra com poucos bacilos, suspeitas de TB e obtenção de amostra difícil (crianças), suspeita de TB extrapulmonar e suspeitas de infecção por micobactérias não tuberculosas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). Além disso, pessoas com antecedentes de tratamento prévio, baciloscopia positiva no segundo mês de tratamento e investigação em populações vulneráveis também é indicado o exame de cultura. O resultado da cultura pode ser interpretado pela contagem do número de colônias, em espécies de crescimento rápido após 3 a 7 dias e de crescimento lento após 7 dias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Os resultados com a interpretação da contagem de colônias encontram-se no anexo 3 deste volume.

Outra opção é o teste de sensibilidade (TS) que detecta a resistência do *Mtb* aos fármacos que são utilizados para o tratamento da tuberculose. Primeiro, é necessário teste as drogas de primeira linha que são a Rifampicina, a Isoniazida, o Etambutol e a Estreptomina e caso seja identificada a resistência é necessário testar para as drogas de segunda linha que são a Canamicina, a Amicacina, a Capreomicina e a Ofloxacina (BRASIL, 2018). O TS torna-se importante instrumento pois orienta tratamento de populações vulneráveis que podem adquirir tuberculose multirresistente (TBMR) (KRITSKI, CONDE E SOUZA, 2000).

Além das três ferramentas já citadas o exame radiológico também é usado para diagnóstico da TB pulmonar e para o acompanhamento do tratamento. Esse exame auxilia na localização da lesão (mais frequentemente encontradas nos lobos superiores e nos lobos inferiores). Acerca do diagnóstico radiológico na TB primária existe uma anormalidade frequente em crianças que é a linfadenomegalia mediastinal, acomete de 83% a 93% e a atelectasia acomete de 3% a 30% (BOMBARDA, S et al 2017). Já na TB secundária é possível identificar cavitárias com bordas espessas, no entanto, essas imagens são semelhantes a outras doenças e por isso é necessária a confirmação laboratorial (BRASIL, 2018).

1.2.3 Tratamento

O tratamento para a tuberculose até 1940 era apenas repouso e boa alimentação, até que iniciou o surgimento dos antimicrobianos caminhando para a cura da tuberculose (KRITSKI, CONDE E SOUZA, 2000). Na década de noventa a OMS propôs a estratégia DOTS (Tratamento diretamente observado) que consiste em o profissional observar a tomada da medicação do paciente desde o início do tratamento até a cura (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). Essa estratégia deve ser adotada para todos os casos de tuberculose melhorando a adesão do paciente ao tratamento, tanto pela garantia de que o tratamento está sendo realizado de forma adequada como pelo vínculo criado entre o paciente e os profissionais de saúde.

No tratamento da TB foram levados em considerações diversos fatores em relação ao Mtb, e por isso ele é composto com vários fármacos com funções diferentes, administrados durante um período. O tratamento pode ser distribuído em duas fases, a intensiva e a de manutenção. A primeira fase tem o objetivo de reduzir e eliminar o máximo de bacilos possíveis e a segunda fase reduzir ou eliminar os bacilos que ainda persistem (DALCOMO, 2007). O tratamento para TB antes era estabelecido com base na história de cada caso em particular, atualmente existe um esquema básico (EB) para adolescentes e adultos e outro para crianças. Essa mudança ocorreu devido resultados do II Inquérito Nacional de Resistência ao Fármacos Anti-TB, no qual a resistência a isoniazida aumentou 1.6% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

O esquema básico com a dose fixa combinada (DFC) foi preconizado pela OMS antes de ser implantado no Brasil e consiste em rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) e etambutol (E) - dose fixa combinada (RHZE-DFC). Este foi modificado somente para adolescentes e adultos, para crianças com menos de 10 anos, foi mantido o esquema com

rifampicina, isoniazida e pirazinamida (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). A avaliação do esquema RHZE-DFC no Brasil foi feita por meio do registro de uso dos medicamentos em 2011. Os usuários do esquema foram aqueles que eram notificados no SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) como usuários de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol de 2008 até 2011. Esse estudo verificou uso crescente do novo esquema, alcançando cobertura de 87% em 2011 (BRAGA et al, 2011).

O esquema terapêutico para casos novos ou retratamento em adolescentes e adultos na fase intensiva (2 meses) consiste em: Rifampicina (15 mg), isoniazida (75 mg), pirazinamida (400 mg) e etambutol (275 mg). Na fase de manutenção (4 meses) a dose consiste em: Rifampicina (150 mg), isoniazida (75 mg). Para ambas as fases o número de comprimidos é definido de acordo com a faixa de peso, sendo 2 comprimidos para faixa de peso 20 a 35 kg; 3 comprimidos para faixa de peso de 36 a 50 kg; e 4 comprimidos para faixa de peso acima de 50 kg (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Já para crianças menores de 10 anos o esquema de tratamento é diferente, na fase intensiva (2 meses) são utilizados rifampicina, isoniazida e pirazinamida e na fase de manutenção (4 meses) são utilizados rifampicina e isoniazida, e a dosagem varia conforme a faixa de peso da criança (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Se a paciente for gestante adiciona-se 50 mg de piridoxina, e recomenda-se o uso de máscara ao amamentar o bebê se a mãe estiver com baciloscopia positiva (BRASIL, 2018).

O esquema de tratamento para TBMR utiliza estreptomicina (S), terizidona (TZA), levofloxacina (L), pirazinamida (Z) e etambutol (E). O tratamento pode variar de 18 a 24 meses, e é indicado para aqueles que apresentam resistência a rifampicina e isoniazida ou rifampicina e isoniazida mais outro fármaco de primeira linha (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). Em casos de crianças deve-se iniciar tratamento para TB caso ela tenha contatos com TBMR adquirida (aquela que se deu devido uso inadequado de medicação, irregularidade ou abandono do tratamento). Estudos sobre o uso de esquemas de TBMR por tempo prolongado em crianças ainda são escassos, limitando a experiência no tratamento nesta população (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Durante o tratamento da TB é importante o acompanhamento desde a primeira consulta, coletando informações relevantes a respeito da história do paciente, além de possíveis comorbidades que possam afetar o tratamento. É importante medir o peso do paciente para que a dose seja ajustada de maneira adequada, além do acompanhamento

bacteriológico para medir o progresso da doença. Na unidade de saúde que o paciente é atendido o profissional deve fazer o registro da tomada dos medicamentos e orientar caso ele tenha dificuldades. O tratamento pode ser feito de forma ambulatorial, mas deve ser solicitada internação em casos de intolerância aos medicamentos, estado clínico geral que necessite internação ou casos de vulnerabilidade social (BRASIL, 2018).

1.3 Tuberculose em crianças e adolescentes.

O diagnóstico de TB em crianças é difícil, pois a identificação da doença nos exames não se dá como o adulto e os sintomas iniciais são pouco expressivos, por isso é importante identificar crianças que tenham contato com casos confirmados de TB. De acordo com a OMS em 2016 cerca de 1,3 milhão de crianças menores de 5 anos tinham contato com casos confirmados de TB e foram indicados para tratamento preventivo. O número de crianças nessa faixa etária que iniciou tratamento preventivo aumentou 85% entre 2015 e 2016 (WHO, 2017).

As atividades preventivas são direcionadas especialmente para essas crianças menores de 5 anos e para casos de HIV, através do controle da infecção e da vacinação com o Bacilo Calmette-Guérin (BCG) (WHO, 2017). A vacina BCG não tem efeito protetor para os já infectados pelo Mtb, no entanto, pode evitar as formas mais graves da doença como a TB miliar em crianças menores de 5 anos (BRASIL, 2011). A BCG pode ser fornecida nos programas de imunização de cada país. No ano de 2016, 154 países forneciam a vacina e 11 deles tinham cobertura de mais de 90% (WHO, 2017).

No Brasil, a vacina é recomendada no nascimento da criança como medida de controle, diagnóstico precoce e profilaxia de pessoas em contato com infectados (BARRETO, PEREIRA E FERREIRA, 2006), e é aplicada gratuitamente no sistema de saúde. Atualmente a cobertura é de 94% para menores de 5 anos, o que reduziu o aparecimento das formas mais graves da doença (BRASIL, 2018).

A incidência de tuberculose no Brasil era de 60,68/100.000, sendo 11,26/100.000 em menores de 5 anos, 5,77/100.000 de 5 a 9 anos e 25,78/100.000 de 10 a 19 anos. Segundo os autores Sant'Anna et al (2002) existem poucos dados epidemiológicos sobre TB infantil no Brasil e as crianças menores de dois anos de idade têm o dobro das taxas de adoecimento do que as crianças maiores. Cerca de 15% da incidência total de tuberculose é da faixa etária até 15 anos de idade (SANT'ANNA et al, 2002).

Um estudo de casos de tuberculose em crianças e adolescentes no Rio de Janeiro incluiu 413 casos, o que correspondia a 16% dos casos de 0 a 14 anos no município. Cerca de 13% dos casos foram registrados na faixa etária menor de um ano, 40% na faixa etária de 1 a 4 anos, 31% na faixa etária de 5 a 9 anos e 16% na faixa etária de 10 a 14 anos. Destes casos cerca de 99% tinham a vacina BCG, 52% tinham prova tuberculínica positiva, 70% foram internados, 83% terminaram o tratamento, 12% abandonaram o tratamento e 2,5% vieram a óbito (MATOS, KRITSKI E NETTO, 2012).

Até a década de 80 o coeficiente de incidência para todas as faixas etárias vinha caindo cerca de 4,5% ao ano, no entanto, entre os anos de 1988 e 1991 houve um aumento de casos em grandes cidades como São Paulo e Rio de Janeiro. Na capital do estado do Rio de Janeiro por exemplo, entre 1989 e 1993 houve aumento de 600% no coeficiente de incidência de meningoencefalite tuberculosa, apesar da cobertura vacinal no município ser de 100% (ALVES, SANT'ANNA, DA CUNHA, 2000). Ainda segundo Alves, Sant'Anna e da Cunha (2000) a tuberculose em crianças deve ser encarada como um evento sentinela em saúde pública. Neste estudo a média do coeficiente de incidência de TB em menores de 15 anos no Rio de Janeiro foi de 27/100.000, e esse coeficiente é compatível com outro estudo em São Paulo que encontrou 21,4/100.000 (ALVES, SANT'ANNA E DA CUNHA, 2000).

Conforme citado anteriormente o diagnóstico de tuberculose em crianças difere do diagnóstico de tuberculose em adolescentes e adultos. Em crianças menores de 10 anos a TB não bacilífera é mais comum, tendo alguns sintomas como febre persistente (por mais de 15 dias ocorrendo em sua maioria durante a manhã), irritabilidade, tosse, sudorese noturna e perda de peso. O diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças é baseado em sintomas clínicos, radiografia, teste tuberculínico e características epidemiológicas (SANT'ANNA, C. 2012).

No ano de 2002 o Ministério da Saúde incluiu um sistema de pontuação que auxiliasse o diagnóstico de TB pulmonar em crianças com baciloscopia negativa, onde ≥ 40 pontos: muito provável; 30 a 35 pontos: possível; ≤ 25 pontos: pouco provável. Em 2010 esse sistema foi atualizado (MATOS, KRITSKI E NETTO, 2012). No anexo 4 deste volume encontra-se uma figura explicativa sobre o sistema de pontuação.

Nesse sistema, quando a pontuação for menor do que 30 deve ser considerada a possibilidade de tratamento da tuberculose latente, e deve ser feito diagnóstico com outras doenças pulmonares empregando métodos alternativos como o lavado gástrico, a

broncoscopia, punções e métodos rápidos. Esses métodos rápidos que são alternativas aos métodos usados no diagnóstico convencional não foram aplicados na população pediátrica devido à falta de estudos, principalmente se tratando daquelas vacinadas, desnutridas, e com comorbidades (SANT'ANNA, C. 2012).

1.4 Aspectos Epidemiológicos de tuberculose.

A Organização Mundial da Saúde declarou a tuberculose uma emergência para a saúde pública global no ano de 1993. E ainda na década de noventa lançou a estratégia DOTS. Esses acontecimentos desencadearam diversas iniciativas no Brasil como o plano emergencial para o controle da tuberculose e a recomendação da testagem de HIV para doentes por TB. Nos anos 2000 os países membros Organização das Nações Unidas (ONU) assumiram o compromisso com os objetivos do milênio, que incluía deter até o ano de 2015 a mortalidade e a prevalência de tuberculose (Ministério da Saúde, 2017).

No ano de 2003 no Brasil a tuberculose foi colocada na agenda de prioridades das políticas públicas e em 2006 a OMS lançou a estratégia chamada “*Stop TB*” para fortalecer o DOTS. Em 2014 a OMS lançou ainda uma nova estratégia de enfrentamento que tem como objetivo o mundo livre de tuberculose até 2035. Entre os anos de 2014 e 2015 o coeficiente de incidência de tuberculose reduziu 1,5% no mundo, no entanto, a redução média anual entre 4% e 5% seria o ideal para alcançar as metas da estratégia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Segundo o relatório da OMS (2015) houve um aumento do número de casos estimados globalmente, cerca de 9 milhões de casos novos em 2013. As metas globais para reduzir incidência, mortalidade e prevalência foram atingidas em nove países. Os países dos BRICS (Brasil, Índia, China, Rússia e África do Sul) são responsáveis por aproximadamente 50% dos casos no mundo, e retiram de suas próprias fontes cerca de 90% dos recursos para diminuição de mortes, casos e transmissão da tuberculose. Os outros países de alta carga dependem de mais de 70% de doações internacionais (WHO, 2015).

Dois bilhões de pessoas, ou seja, um terço da população mundial está infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis* de acordo com dados da OMS, destas pessoas 8 milhões desenvolverão a tuberculose e 2 milhões morrerão a cada ano (WHO, 2016). Ainda segundo a OMS, no ano de 2016 foram estimados 10,4 milhões de novos casos no mundo, sendo 6,2 milhões em homens, 3,2 milhões em mulheres e 1 milhão em crianças. Cerca de 64% dos

novos casos provem de sete países como a Índia, a Indonésia, a China, as Filipinas, o Paquistão, a Nigéria e a África do Sul. Nesse mesmo ano, 1,7 milhão de pessoas morreram de tuberculose (WHO, 2017).

Cerca de 3% da carga mundial de tuberculose está nas Américas, com estimação de 268 mil casos novos, dos quais 33% estão no Brasil, 14% no Peru, 9% no México e 8% no Haiti. Entre os anos de 1990 e 2010 houve redução nas taxas de incidência, prevalência e mortalidade, tanto no Brasil como no restante do mundo. Em relação à incidência, houve redução de 11,4% no mundo, de 50,0% nas Américas e de 48,8% no Brasil (GUIMARÃES, R. ET AL. 2012).

A taxa de incidência de tuberculose nas populações mais vulneráveis é maior do que a média nacional da população geral. A taxa é duas vezes maior na população negra, quatro vezes maior na indígena, 25 vezes maior na população privada de liberdade, 30 vezes maior entre infectados pelo HIV e 67 vezes maior em pessoas em situação de rua (PILLER, 2012). Em diversos lugares do mundo fatores como a infecção pelo HIV, o uso de drogas injetáveis, o aumento da pobreza e de indivíduos em situação de rua, as migrações, a má nutrição e a urbanização contribuem para o aumento da incidência de TB (ANTUNES E WALDMAN, 1999).

De acordo com a OMS, com base em dados de 60 países, em 2016 cerca de mais de 940 mil pessoas inscritas para tratamento do HIV iniciaram o tratamento para tuberculose. Somando estes dados com outros países foi possível estimar que o número de pessoas com HIV que iniciaram tratamento para TB estava em pelo menos 1,3 milhão (WHO, 2017).

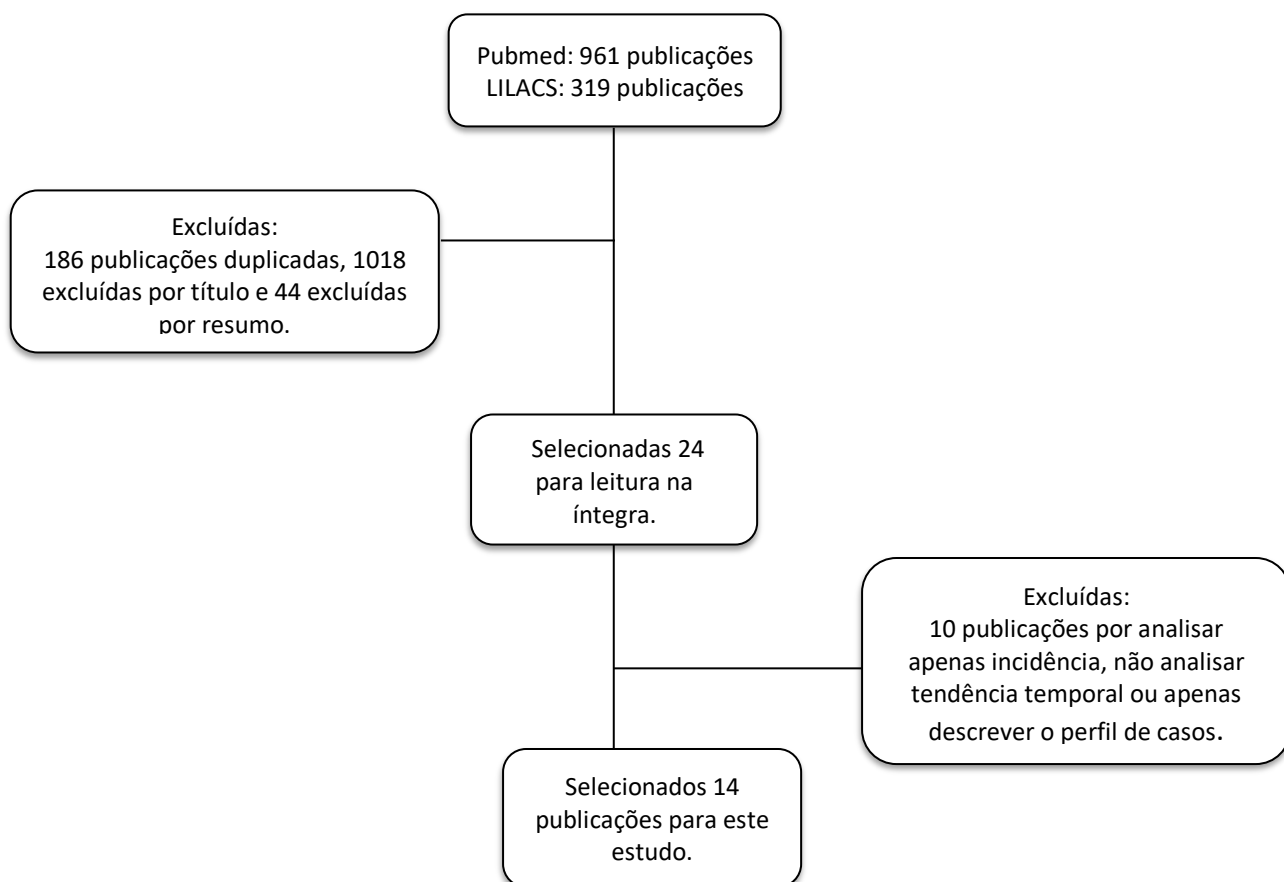
1.5 Evidências existentes sobre mortalidade e hospitalização por tuberculose no Brasil: uma abordagem sistemática.

Para esta etapa foi realizada uma revisão de abordagem sistemática sobre a Tendência Temporal de Mortalidade e Hospitalização por Tuberculose no Brasil. O referido trabalho foi realizado através de uma pesquisa nas bases de dados Pubmed e Lilacs. Sendo utilizados os seguintes descritores na língua inglesa: *tuberculosis; mortality; morbidity; hospitalization; hospitalisation; brazil; brazilian*. E os descritores booleanos or e and. Sendo utilizado a seguinte combinação: *tuberculosis AND (morbidity OR mortality OR hospitalization OR hospitalisation) AND (Brazil OR Brazilian)*. Foram utilizados os filtros publicação a partir do ano 2000 e estudos realizados em seres humanos.

Os critérios de inclusão foram estudos brasileiros, ecológicos, descritivos ou de séries temporais com publicação a partir do ano 2000 sobre a tendência de mortalidade ou hospitalização por tuberculose. E os critérios de exclusão foram estudos duplicados, de uma população com característica específica, com comorbidade ou que analisaram somente um ano.

Foram encontradas 961 publicações na base de dados Pubmed e 319 na base de Dados Lilacs. Foram excluídas 186 publicações duplicadas, 1018 excluídas por título e 44 excluídas por resumo. Foram selecionadas 24 publicações para leitura na íntegra, e dessas, 10 foram excluídas por analisar apenas incidência, não analisar tendência temporal ou apenas descrever o perfil de casos, restando então 14 publicações que foram selecionadas para este estudo.

A descrição do processo de seleção dos artigos bem como as justificativas para a exclusão dos mesmos está descrita na Figura 1:



1.5.1 Síntese dos estudos encontrados:

Autor/ano	Delineamento	Bases de dados	Resultados	Limitações
Bierrenbach, A. et al - 2007.	Descritivo	DATASUS - Sistema de Informações em Mortalidade (SIM)	Redução da taxa de mortalidade por TB de 5,8 em 1980 para 2,8 /100 mil em 2004. Tendência de aumento da mortalidade em idades mais avançadas. Em 2004, as maiores taxas padronizadas foram dos estados de Pernambuco (5,4) e RJ (5,0).	Limitações decorrentes do sistema de notificação (subnotificação e uma proporção dos óbitos permanece sem causa definida); utilização de estatística descritiva; publicação com mais de 10 anos.
Bollela, V. R. et al - 2016.	Retrospectivo	Informações do Site-TB e prontuários dos pacientes e das formas de notificação da vigilância epidemiológica do HCRP.	Queda significativa na taxa de mortalidade por TB multirresistente de 30% (2000-2003) para 8% (2009-2012). As taxas de diagnóstico e cura aumentaram, e a taxa de mortalidade diminuiu significativamente no Estado.	Utilização de dados secundários; mudanças no país, nos serviços e no tratamento da TB podem ter interferido nos resultados; este estudo só avaliou um estado.
Cecílio, H. et al - 2013	Ecológico	DATASUS - Sistema de Informações em Mortalidade (SIM) e Sistema de Informações Hospitalares (SIH)	No período de 2000 a 2011 as taxas de internação aumentaram até o terceiro triênio com queda acentuada no quarto triênio, comportamento semelhante para os óbitos. A maioria das internações ocorreu na faixa-etária entre 30 a 59 anos e dos óbitos naqueles com mais de 60 anos.	Utilização do Sistema de Informação Hospitalar por agregar apenas os atendimentos realizados pelo sistema público de saúde (70% das internações do país); utilização de estatística descritiva; só avaliou um estado do país.
Cecílio, H. et al - 2018	Ecológico	DATASUS - Sistema de Informações em Mortalidade (SIM).	Entre 2005 e 2010 houve queda significativa na mortalidade por TB e após houve aumento nas taxas. A mortalidade por TB apresentou tendência crescente para a faixa etária de 20 a 49 anos, e para o sexo masculino.	1.Utilização de dados secundários. 2.Este estudo só avaliou um estado
Façanha, M. 2006	Descritivo	DATASUS - Sistema de Informações em Mortalidade (SIM).	Entre 1991 e 1996 houve tendência crescente nas faixas etárias de 15 a 19 anos e de 30 a 39 anos. E entre os anos 1996 e 2000 houve tendência crescente para as faixas etárias de 20 a 29 anos e de 50 a 69 anos.	Dados secundários (possíveis faltas de registro da tuberculose como uma das causas do óbito); falhas na coleta e digitação das declarações de óbito; mais de 10 anos de publicação.
Garrido, M. et al - 2015.	Séries temporais	DATASUS - Sistema de Informações em Mortalidade (SIM) e Sistema Nacional de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)	Entre 2001 e 2011, foram notificados 28.198 casos de tuberculose no Amazonas. Durante esse período, foram registrados 81 casos de TB multirresistente, dos quais a maior concentração foi relatada a partir de 2008.	1.Subnotificação de casos no SINAN. 2. Avaliou apenas um estado.

Guimarães, R. et al - 2012.	Ecológico	Dados da OMS.	Entre os anos de 1990 e 2010 houve tendência de redução nas taxas de prevalência e de mortalidade maior no Brasil e nas Américas que no mundo. Tendência de redução da incidência de TB no Brasil, mas de aumento dessa no mundo.	1.Casos diagnosticados notificados podem representar apenas uma proporção do número real de casos de tuberculose.
Hino, P. et al - 2007.	Séries temporais	DATASUS - Sistema de Informações em Mortalidade (SIM).	No período de 1980 até 2001 o coeficiente de mortalidade por TB no Brasil decresceu de 5,9/100.000 para 3,1/100.000, decréscimo de 47,5%.	Notificação da TB e registro de óbito são subnotificados; mais de 10 anos de publicação; uso de estatística descritiva.
Kusano, M; Assis, M. 2000.	Descritivo	Programa de Controle da TB Distrito Federal (PCT-DF) e Sub-Sistema de Mortalidade da Secretaria de Saúde do Distrito Federal.	No período de 1978 e 1997 a Incidência de TB decresceu assim como a mortalidade. Tendência para acometer pessoas nas faixas de idade mais elevadas.	1.Uso de dados secundários. 2.Mais de 10 anos de publicação. 3.Estudou apenas um local.
Losacco, A. 2011.	Descritivo	Programa de informações de mortalidade de SP (PRO-AIM) e Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados de SP (SEADE).	Redução acentuada da mortalidade de 1980 até 1985, quando essa tendência se torna crescente até 1996, e então declinando novamente.	1.Avaliou a mortalidade por tuberculose somente como causa básica. 2.Avaliou apenas um local. 3.Subnotificação.
Moreira, C. et al - 2008.	Descritivo	DATASUS - Sistema de Informações em Mortalidade (SIM).	A taxa de mortalidade reduziu de 5,6/100.000 em 1985, para 2,0/100.000 em 2004. A forma pulmonar foi a mais frequente (89,7% dos óbitos).	1.Avaliou a mortalidade por tuberculose somente como causa básica. 2.Estudou somente um local.
Nascimento, M. 2010.	Ecológico	DATASUS - Sistema de Informações em Mortalidade (SIM) e Sistema Nacional de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)	Houve queda na taxa de mortalidade de 3,7/ 100.000 em 1997 para 3,2/100.000 em 2008, uma redução de 13,5%. Taxa média de mortalidade de 4,3 óbitos/100.000; 72,8% receberam alta por cura, 14,4% abandonaram o tratamento e 8,6 % tiveram alta por transferência.	1.Dados secundários de notificação de doenças e agravos. 2.Estudou somente um local.
Silva, A; Souza, W; Albuquerque Mde, F. 2016.	Descritivo	DATASUS - Sistema de Informações em Mortalidade (SIM) e Sistema Nacional de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)	A maior mortalidade ocorreu em 1998 (16 mortes/100.000) a menor ocorreu em 2008 (5 mortes/100.000). Tendência nas taxas de mortalidade não foram significativas.	1.Aumento de notificações da comunidade negra pode ter sido causada por um registro melhorado e não necessariamente por uma mudança na doença. 2.Estudou somente um local.
Traebert, J. et al - 2012.	Descritivo	DATASUS - Sistema de Informações em Mortalidade (SIM) e Sistema Nacional de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)	Redução significativa na taxa de mortalidade de 3,7% ao ano. Entre 2002 e 2007 redução na taxa de mortalidade de 5,9% ao ano; de 2007 a 2009 foi 2,0% ao ano.	1.Apenas descreve a morbidade e a mortalidade no decorrer de um tempo limitado de anos de observação. 2.Estudou somente um local.

Foram encontrados na revisão sistemática de literatura apenas três estudos que se propuseram a estudar a tendência de mortalidade por tuberculose no Brasil como um todo. Dois destes estudos utilizaram apenas estatística descritiva para a análise dos dados e já possuem mais de 10 anos de publicação. Já o terceiro tinha como foco analisar as tendências dos coeficientes de incidência e de mortalidade, comparando o Brasil com as Américas e o restante do mundo e relacionando esses coeficientes com a presença do HIV e da pobreza.

Em relação aos outros estudos foram encontrados três que analisaram estados ou cidades da Região Sul (Paraná e Santa Catarina), três estudos que analisaram estados ou cidades da Região Sudeste (São Paulo e Espírito Santo), dois estudos que analisaram estados ou cidades da Região Norte (Amazonas e Rondônia), dois estudos que analisaram estados ou cidades da Região Nordeste (Ceará e Pernambuco) e um estudo que analisou o Distrito Federal. Dentre estes estudos um se propôs a estudar o coeficiente de internação, no entanto, analisou somente o estado do Paraná, utilizou estatística descritiva e não analisou a faixa etária menor de 10 anos. O restante dos dez estudos analisou somente mortalidade ou mortalidade e incidência.

1.5.2 Síntese dos resultados dos estudos encontrados:

Entre os anos de 1990 e 2010 houve redução nas taxas de incidência, prevalência e mortalidade, tanto no Brasil como no restante do mundo. Em relação à incidência, houve redução de 11,4% no mundo, de 50,0% nas Américas e de 48,8% no Brasil. Em relação a prevalência houve redução de 24,6% no mundo, 60,8% nas Américas e 58,9% no Brasil. E a mortalidade houve redução de 40,0% no mundo, 70,7% nas Américas e 70,8% no Brasil (GUIMARÃES et al. 2012)

No período de 1980 até 2001 o coeficiente de mortalidade por TB no Brasil decresceu de 5,9/100.000 para 3,1/100.000 sendo um decréscimo de 47,5%. O coeficiente de mortalidade foi maior no sexo masculino do que no feminino durante todo o período estudado, e o decréscimo foi de 42% para óbitos sexo masculino e 54% para o sexo feminino (HINO et al. 2007).

No ano de 1980 foram registrados 6916 óbitos por tuberculose no Brasil, e em 2004 foram 4928, demonstrando redução na taxa de mortalidade por TB de 5,8/100.000 para 2,8/100.000. Neste estudo a menor queda de mortalidade por TB foi na faixa etária de 20 a

39 anos, na faixa etária pediátrica houve lenta diminuição nas taxas para ambos os sexos (BIERRENBACH et al, 2007).

No estado do Paraná no período estudado a taxa de internação por TB foi maior na faixa etária de 30 a 59 anos, e a taxa de mortalidade por TB foi maior na faixa etária de 60 anos ou mais. Tanto a taxa de internação quanto a taxa de mortalidade por TB foram maiores no sexo masculino, sendo identificada no estudo como três vezes maior do que no sexo feminino (CECÍLIO et al 2013). Ainda no estado do Paraná entre 2005 e 2010 houve queda significativa na mortalidade por TB e após houve aumento nas taxas. Em 2010 foram registrados 2.145 novos casos no Paraná e nesse ano também houveram 125 mortes (CECÍLIO et al 2018).

De acordo com os resultados encontrados na literatura, no estado de São Paulo, 958 casos de tuberculose multirresistente foram notificados no período de 2000 a 2012. Houve uma queda significativa na taxa de mortalidade por tuberculose multirresistente de 30% (2000-2003) para 8% (2009-2012). No geral, as taxas de diagnóstico e cura aumentaram, enquanto a taxa de mortalidade diminuiu significativamente (BOLLELA, et al. 2016).

Na capital do estado de São Paulo, houve redução de 5,9/100.000 em 1980 para 2,8/100.000 em 2010, essa redução foi mais acentuada até 1985, quando houve mudança no cenário e a tendência foi crescente até 1996. Em relação ao sexo, os óbitos no sexo masculino foram três vezes maiores que no sexo femininos, e em relação a faixa etária, a que apresentou maiores taxas foi a faixa etária de 60 anos ou mais (LOSACCO, 2011).

No Espírito Santo a taxa de mortalidade específica por TB reduziu de 5,6/100.000 habitantes em 1985 para 2,0/100.000 habitantes em 2004 e a taxa de mortalidade geral reduziu de 8,3/1.000 habitantes em 1985 para 5,3/1.000 habitantes em 2004. Em relação a faixa etária houve queda na taxa de mortalidade específica para todas as faixas de idade. Também houve redução para ambos os sexos, o sexo feminino decresceu de 3,16/100.000 para 0,96/100.000 habitantes o sexo masculino decresceu de 6,19/100.000 para 3,06/100.000 habitantes (MOREIRA et al, 2008).

No estado do Amazonas entre 2001 e 2011 foram notificados 28.198 casos de TB, sendo Manaus com 68,7% dos casos. Cerca de 45,5% dos casos notificados eram da faixa etária de 15 a 34 anos. A taxa de mortalidade por TB teve tendência decrescente entre 2001 e 2004, e após, até 2011 flutuou entre 2,8/ 100.000 e 3,9/ 100.000 (GARRIDO, 2015). Já a taxa de mortalidade no estado de Santa Catarina foi reduzida em média 3,7% ao ano no período

estudado, sendo essa redução de 5,9% entre 2002 e 2007 e uma redução não significativa de 2,0% entre 2007 e 2009. Em relação a incidência a redução foi de 0,9% ao ano (TRAEBERT et al, 2012).

Em Olinda, Pernambuco, foram registrados 6202 novos casos, sendo a maior incidência em 1995 (110 casos / 100.000 habitantes) e a menor em 2009 (65 casos / 100.000 habitantes). Em relação a mortalidade, as maiores taxas ocorreram em 1998 (16 mortes / 100.000 habitantes) e a menor em 2008 (5 mortes / 100.000 habitantes) (SILVA et al, 2016). Em Fortaleza a tendência foi decrescente para todas as faixas etárias entre 1980 e 1991. Entre 1991 e 1996 houve tendência crescente nas faixas etárias de 15 a 19 anos e de 30 a 39 anos. E entre os anos 1996 e 2000 houve tendência crescente para as faixas etárias de 20 a 29 anos, 50 a 69 anos (FAÇANHA, 2006).

No município de Porto Velho a taxa média de mortalidade por tuberculose foi de 4,3 óbitos/100.000 para o período de estudo. A faixa etária de 20 a 34 anos foi a que registrou maior proporção de casos com 37,4%, e em relação ao desfecho desses casos cerca de 72,8% tiveram alta por cura, 14,4% abandonaram o tratamento e 8,6 % tiveram alta por transferência. Houve queda na taxa de mortalidade de 3,7/ 100.000 em 1997 para 3,2/100.000 em 2008, demonstrando redução de 13,5% (NASCIMENTO, 2010).

No Distrito Federal houve queda na tendência de tuberculose para todas as formas durante os 20 anos do estudo. Áreas onde há alta prevalência de TB, tem maiores óbitos na faixa etária de 0 a 4 anos e de 20 a 40 anos. Houve redução de cerca de 70% dos óbitos na faixa etária até 10 anos de idade, e os coeficientes de mortalidade demonstram que essas mortes foram deslocadas para faixas etárias mais avançadas como os de 60 anos ou mais (KUSANO E ASSIS, 2002).

2. Justificativa

No Brasil e no mundo a tuberculose continua sendo um problema de saúde pública, apesar de atualmente o seu agente etiológico e sua forma de transmissão serem conhecidos. Além disso, o tratamento é disponibilizado no Brasil de forma gratuita pelo Sistema Único de Saúde, assim como a vacina BCG para as crianças menores de 5 anos.

As condições de saúde das crianças dizem muito a respeito dos indicadores de um país. Nos países em desenvolvimento, onde a incidência de TB é maior, as crianças estão mais

vulneráveis pelo contato com adultos infectados. Em um estudo sobre a tuberculose infantil o autor Buonsenso e colaboradores afirmaram que em 2012 havia aproximadamente 1 milhão de casos de TB na população infantil mundial, sendo a tuberculose uma das 10 principais causas de mortes em crianças no mundo.

O Brasil está na lista dos 22 países com maior número de casos de tuberculose no mundo, portanto, devemos estar atentos nos indicadores de nossas crianças e adolescentes. As condições socioeconômicas de cada região do Brasil, a qual estão vivendo os adolescentes brasileiros, também são fatores de risco importantes para desenvolvimento de doenças como a tuberculose.

Com base na revisão de literatura realizada os estudos encontrados sobre a tendência de tuberculose em sua maioria não são realizados em âmbito nacional e os que utilizaram dados de todo o país estão desatualizados. Existem estudos de tendência de cidades ou estados em específico, mas não são encontrados estudos que analisam a tendência de mortalidade e a de internações em âmbito nacional no Brasil, especialmente na população pediátrica, que há escassez de dados.

Com base na proposta da Organização Mundial da Saúde, e as estratégias propostas pelo Ministério da Saúde no Brasil, esse estudo permite auxiliar no planejamento para melhoria dos indicadores de tuberculose, pois leva em consideração as diferenças nas tendências de acordo com as regiões, visando contribuir para estabelecer políticas mais eficientes no combate de TB no Brasil na faixa etária estudada.

3. Objetivos

3.1 Objetivo geral

Analisar a tendência temporal de mortalidade e hospitalização por tuberculose em crianças e adolescentes no Brasil no período de 1996 a 2016.

3.2 Objetivos específicos

Verificar a tendência temporal da taxa de mortalidade e da taxa de internações por tuberculose em crianças e adolescentes no período de 1996 a 2016 de acordo com as seguintes variáveis:

Sexo (feminino e masculino);

Cor da pele (branca, preta, parda, amarela ou indígena);

Faixa etária (Menor de 1 ano, de 1 a 4 anos, de 5 a 9 anos, de 10 a 14 anos e de 15 a 19 anos);

Regiões geográficas (Região Sul, Região Centro-Oeste, Região Nordeste, Região Norte e Região Sudeste).

4. Hipóteses

- Tendência decrescente significativa nas taxas de mortalidade e de internação hospitalar por tuberculose em crianças e adolescentes no Brasil como um todo no período entre 1996 e 2016.

- As taxas de mortalidade e de internação hospitalar serão maiores no sexo masculino, na cor da pele preta, parda ou indígena e nos menores de 4 anos.

- As regiões Norte e Nordeste apresentam as menores reduções nas taxas de mortalidade e internação hospitalar no período estudado

5. Metodologia

5.1 Local do estudo

Brasil

O Brasil estende-se por uma área de 8.514.876,599 km², é o maior país da América do Sul e o quinto do mundo em extensão territorial. Em 2007 a população brasileira de acordo com o IBGE era de 183.987.291, e no presente ano, está estimada em mais de 208 milhões. De acordo com o Censo de 2010 a população na faixa etária de 0 a 19 anos era de mais de 62 milhões. A maioria da população brasileira vive em cidades, sendo a maioria dos brasileiros de cor da pele preta. Os povos brasileiros formaram-se pela interação entre europeus, africanos e indígenas, recebendo correntes imigratórias de portugueses, alemães, italianos, espanhóis, japoneses e sírio-libaneses que contribuíram também para a formação étnica atual.

O país é dividido em cinco regiões e 27 Estados. A região Norte inclui os estados do Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins. A região do Nordeste brasileiro reúne Alagoas, Bahia, Ceará, Maranhão, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Norte e Sergipe. Na região Centro-Oeste fazem parte os estados de Goiás, Mato Grosso, Mato Grosso

do Sul e o Distrito Federal, onde está situada a capital brasileira, Brasília. A região Sudeste compreende Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo. E por fim, a região Sul contém os estados do Rio Grande do Sul, Paraná e Santa Catarina.

Na região Norte encontra-se a Floresta Amazônica e as reservas indígenas; no Nordeste se encontra o sertão, área mais seca do Brasil; a região Centro-Oeste abriga o Pantanal, região de uma das maiores reservas de biodiversidade do planeta; na região Sudeste encontramos a área de maior industrialização e o maior PIB do Brasil; e a região Sul é a que reúne os melhores índices de desenvolvimento humano do país.

5.2 População alvo

A população alvo será composta por crianças e adolescentes brasileiros na faixa etária de 0 a 19 anos com diagnóstico de tuberculose.

5.3 Delineamento

O delineamento utilizado será do tipo ecológico. Estes estudos se diferenciam dos demais pois a unidade de análise é uma população ou um grupo de pessoas que pertencem a uma determinada área geográfica (região, estado, cidade). Este delineamento é amplamente utilizado para avaliar a influência do contexto social e ambiental na saúde dos grupos populacionais e comparar os indicadores de saúde e os indicadores socioeconômicos em diferentes locais.

Este delineamento não permite inferência a nível individual, não permite testar causalidade, mostra apenas valores médios e é difícil o controle para fatores de confusão. No entanto, as principais vantagens destes estudos são de localizar os eventos, como por exemplo detectar áreas com taxas mais elevadas de doenças; investigar variáveis que afetam todo um grupo; utilizar diferentes bases de dados de grandes populações; são relativamente mais baratos e rápidos que os estudos que envolvem o indivíduo como unidade de análise.

5.4 Fontes de dados e extração

Os óbitos e as internações serão retirados do Departamento de Informática do SUS, conhecido como DATASUS. Esse sistema foi feito com o objetivo de reunir em uma única plataforma informações sobre a saúde no Brasil com o intuito de auxiliar na formulação e no planejamento de estratégias de políticas públicas e de saúde.

O DATASUS também auxilia profissionais e pesquisadores mostrando com seus dados os indicadores do país. Ele é dividido em sessões como o TABNET, que é capaz de cruzar dados de morbidade, acesso a serviços, condições de vida, fatores ambientais, estatísticas vitais e qualidade da atenção em saúde.

5.4.1 Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM):

Em 1975 o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) foi implantado no Brasil inserido no conjunto de ações para criação do sistema de vigilância epidemiológica. Com a implantação de um sistema informatizado em 1992 os preenchimentos de planilhas ficaram mais rápidos, e esse sistema foi sendo aprimorado conforme necessidade. Com a implantação do SIM foi possível análise de planejamento e avaliação das estatísticas de morte em todo o país (FUNASA, 2001).

Em meados da década de 1940 existiam cerca de 40 tipos de atestados de óbito, pois as informações eram feitas pelos municípios. Por isso, o Ministério da Saúde então estipulou um modelo único de declaração de óbito e de óbitos fetais, além da periodicidade dos dados. A declaração de óbito contém informações sobre as condições de morbidade no momento da morte, e utiliza a Classificação Internacional de Doenças (CID - 10). Essa declaração após preenchida deve ser impressa em três vias, a primeira é encaminhada para a Secretaria de Saúde, a segunda para a família e a terceira para o cartório de registro civil (FUNASA, 2001).

5.4.2 Sistema de Informações Hospitalares (SIH):

O Sistema de Informações Hospitalares (SIH) foi criado em meados de 1981 e entrou no lugar de um outro já vigente, o Guia de Internação Hospitalar. O SIH tem a finalidade de registrar as internações financiadas pelo SUS, e ele possibilita o fornecimento de informações para programar orçamentos, avaliação de desempenho das condições sanitárias por meio das taxas de óbitos e de internações, além de permitir a geração de relatório por meio dos dados históricos.

5.4.3 Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE):

As informações relacionadas a contagem da população na faixa etária do estudo serão retiradas do IBGE. O Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) é o principal

fornecedor de dados e informações do Brasil. Surgiu após a criação do Instituto Nacional de Estatística que iniciou as atividades de 1936, iniciando o IBGE no ano seguinte. Possui 27 unidades nas capitais do país e no Distrito Federal.

O IBGE fornece informações sociais, demográficas, econômicas e geográficas. Como estatísticas sociais e demográficas destacam-se o Censo Demográfico realizado decenalmente e a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios, realizada em forma de amostra anualmente, coletando informações como características de habitação e educação. Existe ainda o Censo Agropecuário, mapeamento geográfico, e mapeamento de recursos naturais e meio ambiente.

5.4.4 Extração de dados

Os dados serão coletados e digitados independentemente por duas pessoas. A coleta será do sistema do Departamento de Informações do SUS (DATASUS) e será utilizado o *Software Excel* para Windows e tabulação de dados TabNet do Ministério da Saúde. Serão utilizadas duas tabelas para o preenchimento dos dados que será feito pelas duas pessoas, uma tabela será para os dados de internações e outra para os dados de óbitos. Os modelos das tabelas estão nos apêndices 1 e 2 deste volume.

Os dados serão importados para o *software* STATA 14 que será utilizado para a análise. Após a análise dos dados será elaborado um artigo científico para a divulgação dos resultados do estudo. Esse artigo será feito pelo autor, orientador e demais participantes.

Neste estudo a tuberculose será identificada pelos códigos (A15, A16, A17, A18, A19) da 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) disponíveis nos sistemas do DATASUS. Sendo que cada código corresponde aos seguintes itens:

A15 – A19 Tuberculose	Inclui: Infecções por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e <i>Mycobacterium bovis</i> Exclui: pneumoconiose associada com tuberculose Sequelas de tuberculose silicotuberculose tuberculose congênita
A15 Tuberculose respiratória, com confirmação bacteriológica e histológica	A15.0 Tuberculose pulmonar, com confirmação por exame microscópico da expectoração, com ou sem cultura A15.1 Tuberculose pulmonar, com confirmação somente por cultura A15.2 Tuberculose pulmonar, com confirmação histológica A15.3 Tuberculose pulmonar, com confirmação por meio não especificado A15.4 Tuberculose dos gânglios intratorácicos, com confirmação bacteriológica e histológica

	<p>A15.5 Tuberculose da laringe, da traqueia e dos brônquios, com confirmação bacteriológica e histológica</p> <p>A15.6 Pleuris tuberculoso, com confirmação bacteriológica e histológica</p> <p>A15.7 Tuberculose primária das vias respiratórias, com confirmação bacteriológica e histológica</p> <p>A15.8 Outras formas de tuberculose das vias respiratórias, com confirmação bacteriológica e histológica</p> <p>A15.9 Tuberculose não especificada das vias respiratórias, com confirmação bacteriológica e histológica</p>
A16 Tuberculose das vias respiratórias, sem confirmação bacteriológica ou histológica	<p>A16.0 Tuberculose pulmonar com exames bacteriológico e histológico negativos</p> <p>A16.1 Tuberculose pulmonar, sem realização de exame bacteriológico ou histológico</p> <p>A16.2 Tuberculose pulmonar, sem menção de confirmação bacteriológica ou histológica</p> <p>A16.3 Tuberculose dos gânglios intratorácicos, sem menção de confirmação bacteriológica ou histológica</p> <p>A16.4 Tuberculose da laringe, da traqueia e dos brônquios, sem menção de confirmação bacteriológica ou histológica</p> <p>A16.5 Pleurisia tuberculosa, sem menção de confirmação bacteriológica ou histológica</p> <p>A16.7 Tuberculosa respiratória primária sem menção de confirmação bacteriológica ou histológica</p> <p>A16.8 Outras formas de tuberculose das vias respiratórias, sem menção de confirmação bacteriológica ou histológica</p> <p>A16.9 Tuberculose respiratória, não especificada, sem menção de confirmação bacteriológica ou histológica</p>
A17 Tuberculose do sistema nervoso	<p>A17.0† Meningite tuberculosa (G01*)</p> <p>A17.1† Tuberculoma meníngeo (G07*)</p> <p>A17.8† Outras tuberculoses do sistema nervoso</p> <p>A17.9 Tuberculose não especificada do sistema nervoso</p>
A18 Tuberculose de outros órgãos	<p>A18.0† Tuberculose óssea e das articulações</p> <p>A18.1 Tuberculose do aparelho geniturinário</p> <p>A18.2 Linfadenopatia tuberculosa periférica</p> <p>A18.3 Tuberculose do intestino, do peritônio e dos gânglios mesentéricos</p> <p>A18.4 Tuberculose de pele e do tecido celular subcutâneo</p> <p>A18.5 Tuberculose do olho</p> <p>A18.6 Tuberculose do ouvido</p> <p>A18.7† Tuberculose das supra-renais (E35.1*)</p> <p>A18.8 Tuberculose de outros órgãos especificados</p>
A19 Tuberculose miliar	<p>A19.0 Tuberculose miliar aguda de localização única e especificada</p> <p>A19.1 Tuberculose miliar aguda de múltiplas localizações</p> <p>A19.2 Tuberculose miliar aguda não especificada</p> <p>A19.8 Outras tuberculoses miliares</p> <p>A19.9 Tuberculose miliar não especificada</p>

Fonte: DATASUS

5.5 Variáveis

5.5.1 Variável Dependente

A variável dependente é identificada neste estudo pelo coeficiente de mortalidade e coeficiente de internação por tuberculose, coletadas via Internet, da página do Departamento de Informática do SUS (DATASUS), sendo que para o desfecho mortalidade será utilizado o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e para o desfecho internação será utilizado o Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Em relação aos dados de projeção

populacional para compor essas taxas será utilizado os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Seguem as fórmulas para o cálculo do coeficiente de mortalidade e do coeficiente de internação:

$$\text{Coeficiente de mortalidade} = \frac{\text{Nº de óbitos por tuberculose (CID-10: A-15 a A-19)} \\ \text{na faixa etária do estudo}}{\text{população da faixa etária}} \times 10^5$$

$$\text{Coeficiente de Internação} = \frac{\text{Nº de internações por tuberculose (CID-10: A-15 a A-19)} \\ \text{na faixa etária do estudo}}{\text{população da faixa etária}} \times 10^5$$

5.5.2 Variável Independente

A variável independente será o ano de estudo. Para evitar a auto correlação entre os pontos, a variável tempo será centralizada através do ponto médio da série histórica (LATORRE 1997).

5.5.3 Variáveis Estratificadoras

Segue, abaixo, um quadro com as variáveis estratificadoras que serão trabalhadas e a forma de operacionalização.

Variáveis Independentes	Tipo de variável	Operacionalização
Sexo	Catagórica dicotômica	Masculino e Feminino
Cor da pele	Catagórica nominal	Branca, preta, parda, amarela e indígena.
Faixa etária	Catagórica ordinal	Menor de 1 ano, de 1 a 4 anos, de 5 a 9 anos, de 10 a 14 anos e de 15 a 19 anos.
Regiões geográficas	Catagórica politômica	Região Sul, Região Centro-Oeste, Região Nordeste, Região Norte e Região Sudeste

5.6 Processamento e análise de dados

Após a revisão dos dados digitados será utilizado o *software* STATA 14 para análise. Os dados serão apresentados inicialmente através de uma tabela que apresente os números absolutos de óbitos e de internações e as taxas de mortalidade e de internação em cada ano do estudo segundo a faixa etária, sexo, cor da pele e região geográfica. Para apresentação dos resultados de tendência temporal serão utilizados gráficos.

A análise de tendência será realizada utilizando-se modelos de regressão linear simples, sendo a variável dependente (Y) o coeficiente de mortalidade ou de internação, e a variável independente (X) o ano de estudo (centralizado através do ponto médio da série

histórica). Optou-se por esta modelagem pela facilidade de elaboração, interpretação e poder estatístico. O modelo linear será definido como $Y = \beta_0 + \beta_1 X$, sendo β_0 o coeficiente médio do período e β_1 o incremento (acréscimo ou decréscimo) médio do período. As análises de tendência serão realizadas de acordo com sexo, cor da pele, faixa etária e regiões geográficas. A significância estatística da tendência será admitida quando o modelo obteve $P < 0,05$.

6. Aspectos Éticos

O presente estudo será realizado no contexto da Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde que trata dos princípios éticos da pesquisa envolvendo seres humanos. Todavia, todos os dados utilizados serão obtidos em sistemas oficiais de informação de saúde, de domínio público, sem identificação individual e, portanto, sem possibilidade de haver infrações aos princípios éticos.

7. Divulgação de resultados

Este estudo será divulgado por meio de um artigo científico para ser publicado em revistas de saúde. Além de comunicado para as mídias como a televisão e jornais locais e nacionais e nas redes sociais.

8. Orçamento

MATERIAIS	QUANTIDADE	VALOR UNIDADE	VALOR
Computador	1		R\$ 2.000,00
Caneta, lápis e borracha.	6	Entre R\$ 0,80 e R\$ 2,00.	R\$ 10,00
Programa Estatístico (STATA 14 OU 15)	1		R\$ 800,00
Impressão do volume e outras necessidades (folhas)	200	R\$ 0,25	R\$ 50,00
Tradução e publicação	1		R\$ 2.800,00
Apresentação do estudo em seminários, congressos etc.	3	Entre R\$ 50,00 e R\$ 300,00.	R\$ 500,00
Possíveis custos adicionais			R\$ 100,00
TOTAL:			R\$ 6.260,00

Observação: alguns custos poderão ser diminuídos utilizando o material disponibilizado pela universidade.

9. Cronograma

ANO	2018												2019											
	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D		
Revisão de Literatura			x	x	x	x																		

BUONSENSO, D.; LANCELLA, L.; DELOGU, G.; KRZYSTOFIAK, A.; TESTA, A. e RANNO, O. **A twenty-year retrospective study of pediatric tuberculosis in two tertiary hospitals in Rome.** *Pediatr Infect Dis J -Roma*, 2012.

BRAGA, J.; SCHLUSSEL, M.; LOUREIRO, R. e DA CONCEIÇÃO, D. **Estudo da efetividade e da aceitabilidade do tratamento da tuberculose com esquema 4 em 1 DFC (Dose Fixa Combinada).** Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Implantação do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil: primeiros passos rumo ao alcance das metas.** *Boletim Epidemiológico* - Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Brasília, 2018. Volume 49.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde.** Ministério da Saúde. Brasília, 2016. 773 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias.** Ministério da Saúde. Brasília, 2008. 436 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil.** Ministério da Saúde. Brasília, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública.** Ministério da Saúde. Brasília, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigilância, prevenção e eliminação da tuberculose como problema de Saúde Pública.** Curso de Extensão Auto instrucionais em Vigilância em Saúde. Universidade Aberta do SUS. Ministério da Saúde. Brasília, 2018.

CABRAL SILVA, A.; SOUZA, W. e DE ALBUQUERQUE, M. **Two decades of tuberculosis in a city in Northeastern Brazil: advances and challenges in time and space.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Pernambuco, 2016. Volume 49(2): 211-221

CAMPOS, L. **Características dos pacientes com tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa em uma região com alta prevalência de tuberculose.** Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2016.

CECÍLIO, H.; MOLENA-FERNANDES, C.; MATHIAS, T. e MARCON, S. **Perfil das internações e óbitos hospitalares por tuberculose.** Acta Paul Enfermagem. Paraná, 2013. Volume 26(3):250-5.

CECÍLIO, H.; SANTOS, A.; MARCOS, S.; LATORRE, M.; MATHIAS, T. e ROSSI, R. **Tendência da mortalidade por tuberculose no estado do Paraná, Brasil – 1998 a 2012.** Ciência & Saúde Coletiva. Paraná, 2018. 23(1):241-248.

DALCOMO, M.; ANDRADE, M. e PICON, P. **Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle.** Revista Saúde Pública, volume 41. São Paulo, 2007.

ENGEL, C.; ENGEL, H.; ROCHA, M.; PAIVA, R.; ALBUQUERQUE, B.; MESSINA, B. **Pneumologia: Tuberculose e micoses pulmonares.** Medgrupo. Belo Horizonte, 2013. Vol 3.

FAÇANHA, M. **Evolução da mortalidade por tuberculose em Fortaleza (CE), entre 1980 e 2001.** Jornal Brasileiro de Pneumologia. Fortaleza, 2006. 32(6):553-8.

FUNASA. **Manual de Procedimentos do Sistema de Informações Sobre Mortalidade.** Ministério da Saúde: Fundação Nacional de Saúde. Brasília, 2001.

GARRIDO, M.; SÉKULA, S.; DE SOUZA, A.; RAMASAWMY, R.; QUINCÓ, P.; MONTE, R.; SANTOS, L.; PEREZ-PORCUNA, T.; MARTINEZ-ESPINOSA, F.; SARACENI, V. e CORDEIRO-SANTOS, M.

Temporal Distribution of Tuberculosis in the State of Amazonas, Brazil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Amazonas, 2015. 48: 63-69.

GUIMARÃES, R.; LOBO, A.; SIQUEIRA, E.; BORGES, T. e MELO, S. **Tuberculose, HIV e pobreza: tendência temporal no Brasil, Américas e mundo.** Jornal Brasileiro de Pneumologia. Rio de Janeiro, 2012. 38(4):511-517.

HINO, P.; COSTA-JUNIOR, M.; SASSAKI, C.; VILLA, T. e SANTOS, C. **Série histórica da mortalidade por tuberculose no brasil (1980-2001).** Revista Latino-americana Enfermagem; Ribeirão Preto, 2007. Volume 15.

KRITSKI, A.; CONDE, M. e DE SOUZA, G. **Tuberculose do Ambulatório a Enfermaria.** Atheneu. São Paulo, 2000. 2. ed.

KUSANO, M. e ASSIS, M. **Tendência da morbi-mortalidade por tuberculose no Distrito Federal – Brasil.** Boletim de Pneumologia Sanitária. Brasília, 2002. Vol. 10.

LATORRE, M. **A mortalidade por câncer de estômago no Brasil: análise do período de 1977 a 1989.** Cad Saúde Pública. São Paulo, 1997; 13 Supl 1: 67-78.

LOSACCO, A. **Mortalidade por tuberculose no município de São Paulo nos anos censitários de 1980, 1991, 2000 e 2010.** Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo. São Paulo, 2011.

MACIEL, M.; MENDES, P.; GOMES, A. e SIQUEIRA-BATISTA, R. **A história da tuberculose no Brasil: os muitos tons (de cinza) da miséria.** Revista Brasileira Clínica Médica. São Paulo, 2012.

MATOS, T.; KRITSKI, A. e NETTO, A. **Aspectos epidemiológicos da tuberculose em crianças e adolescentes no Rio de Janeiro.** Jornal de Pediatria. Rio de Janeiro, 2012; volume 88(4): 335-340.

MOREIRA, C.; ZANDONADE, E.; DIETZE, R. e MACIEL, E. **Mortalidade específica por tuberculose no estado do Espírito Santo, no período de 1985 a 2004.** Jornal Brasileiro de Pneumologia. Espírito Santo, 2008. 34(8):601-606

NASCIMENTO, M. **Tuberculose no município de Porto Velho – Rondônia no período de 1997 a 2008: um estudo ecológico.** Fundação Oswaldo Cruz. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro, 2010.

PILLER, Raquel. **Epidemiologia da Tuberculose.** Pulmão RJ. Rio de Janeiro - 2012.

SANT'ANNA, C. **Diagnóstico da Tuberculose na Infância e na Adolescência.** Pulmão RJ. Rio de Janeiro 2012; volume 21(1):60-64.

SANT'ANNA, C.; MOURGUES, L.; FERRERO, F. e BALANZAT, A. **Diagnóstico e terapêutica da tuberculose infantil – uma visão atualizada de um antigo problema.** Jornal de Pediatria. Rio de Janeiro, 2002. Vol. 78, Supl.2.

SHARMA, M.; SETHI, S.; SENGUPTA, C. e SHARMA, S.K. **Rapid detection of mutations in rpoB gene of rifampicin resistant Mycobacterium tuberculosis strains by line probe assay.** Indian J Med Res. Chandigarh (India), 2003. Volume 117.

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **III Diretrizes para Tuberculose.** Jornal Brasileiro de Pneumologia. Brasília, 2009. Volume 35(10):1018-1048.

TRAEBERT, J; FERRER, G.; NAZÁRIO, N.; SCHNEIDER, I. e DA SILVA, R. **Tendência temporal da morbidade e mortalidade por tuberculose no estado de Santa Catarina, Brasil, no período entre 2002 e 2009.** Jornal Brasileiro de Pneumologia. Santa Catarina, 2012. 38(6):771-775

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Tuberculosis Report 2015.** Geneva 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Tuberculosis Report 2016.** Geneva 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Tuberculosis Report 2017.** Geneva 2017.

11. Adaptações em relação ao projeto inicial

Adaptações em relação ao projeto inicial

Foram realizadas algumas modificações em relação ao projeto inicial que diz respeito às variáveis independentes, dependentes e estratificadoras. Além disso, ocorreram modificações em relação a análise estatística.

Inicialmente, além do coeficiente de mortalidade, também seria analisado o coeficiente de internação, mas devido à quantidade excessiva de dados e à subnotificação e perda de informações em alguns anos do estudo, optou-se por manter somente o coeficiente de mortalidade. As variáveis estratificadoras utilizadas foram faixa etária (0 a 4 anos/ 5 a 9 anos/ 10 a 14 anos/ 15 a 19 anos) e região geográfica (Sul/ Sudeste/ Centro-Oeste/ Norte/ Nordeste). A variável cor da pele foi excluída por apresentar anos com informações incompletas e a variável sexo foi utilizada somente para a descrição da população.

Em relação à análise estatística, as análises de tendência seriam inicialmente realizadas de acordo com sexo, cor da pele, faixa etária e regiões geográficas. Optou-se por manter faixa etária e regiões geográficas conforme citado anteriormente. Além da análise por meio da regressão linear já prevista no projeto inicial, também foi realizada a análise de redução relativa da taxa média do período inicial (os três primeiros anos do estudo) para a taxa média do período final (os três últimos anos do estudo).

12. Normas da Revista na qual o Artigo será publicado

Revista Pan Americana de Saúde Pública

A Revista Pan Americana de Saúde Pública é considerada uma das principais publicações científicas e técnicas da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), com base em Washington, DC (Estados Unidos da América). Ela tem como missão disseminar informações científicas sobre saúde pública e principalmente sobre questões relacionadas à missão essencial da OPAS de fortalecer os sistemas de saúde locais e nacionais.

Existem alguns critérios para aceitação dos manuscritos:

- Adaptação ao escopo temático da revista;
- Validade científica, originalidade, importância e atualidade das informações;
- Aplicabilidade fora de seu local de origem, em toda a Região das Américas;
- Cumprimento das normas éticas que regem a pesquisa realizada em humanos e animais;
- Cumprimento dos protocolos específicos para apresentação de informações de pesquisa;
- Coerência entre o desenho e a metodologia da pesquisa, e necessidade de alcançar um certo equilíbrio na cobertura geográfica e temática.

Os artigos devem ser enviados em inglês, português ou espanhol. E a revista recomenda que os autores escrevam na língua materna. Além disso, os títulos nas referências devem ser mantidos em seu idioma original. O manuscrito deve contar no máximo 3500 palavras, até 35 referências e no máximo 5 figuras ou quadros. O título deve conter no máximo 15 palavras e o resumo deve ser estruturado de no máximo 250 palavras, dividido em: objetivos, métodos, resultados e conclusões.

Os artigos geralmente são organizados de acordo com o formato (introdução, materiais e métodos, resultados e discussão). Geralmente não é necessário intitular o parágrafo "Introdução", pois esse título geralmente é removido. O objetivo do artigo deve ser claramente indicado no final da introdução. As seções "Resultados e" Discussão "podem incluir diferentes subseções. E a seção "Conclusões" deve ser incluída no final da "Discussão". As referências seguem o estilo Vancouver.

A Revista Pan Americana de Saúde Pública exige que todos os manuscritos devem ser acompanhados de uma carta de apresentação que inclua: informações sobre todos os relatórios anteriores; possíveis conflitos de interesse; permissão para reproduzir material publicado anteriormente; confirmação de que o manuscrito foi lido e aprovado por todos os

autores e de que a contribuição de cada autor está listada e informações adicionais que podem ser úteis para editores associados ou para o editor-chefe. A carta de apresentação deve ser enviada em um arquivo separado em um documento do Word.

12.1 Artigo

MORTALIDADE POR TUBERCULOSE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ATÉ 19 ANOS NO BRASIL ENTRE 1996 A 2017: UM ESTUDO ECOLÓGICO DE SÉRIES TEMPORAIS.

^aGoulart-Peres, T; ^bCorrêa, M.L; ^aZhang, L

^a Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública – Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio Grande – Rio Grande do Sul (Brasil).

^b Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia – Universidade Federal de Pelotas – Rio Grande do Sul (Brasil).

Correspondência:

Linjie Zhang

Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio Grande (FURG).

Rua Visconde de Paranaguá, 102, Campus Saúde. 96203-900.

Rio Grande, Rio Grande do Sul, Brasil.

Telefone: (53) 32330311

e-mail: lzhang@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Analisar a tendência temporal de mortalidade por tuberculose em crianças e adolescentes até 19 anos no Brasil entre 1996 e 2017.

Método: Tratou-se de um estudo ecológico de séries temporais, baseado nos dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade do DATASUS. A análise de tendência foi realizada utilizando-se modelos de regressão linear simples, sendo a variável dependente (Y) o coeficiente de mortalidade por 100,000 habitantes e a variável independente (X) o ano de estudo. Também foi calculada a redução relativa do coeficiente de mortalidade. A tendência foi considerada significativa quando o modelo obteve $p < 0,05$.

Resultados: Observou-se um decréscimo significativo de mortalidade por tuberculose no período estudado em todos os grupos etários e todas as regiões do país. A redução média anual do coeficiente de mortalidade por tuberculose foi de - 0.009 (IC95% - 0.011 a - 0.007) e uma redução relativa de 61,3% no Brasil como um todo. A faixa-etária de 15 a 19 anos apresentou a menor redução relativa (49%), e continua tendo maiores coeficientes de mortalidade por tuberculose. A região Norte apresentou a maior redução média anual, porém, os coeficientes de mortalidade por tuberculose permanecem elevados.

Conclusão: Os coeficientes de mortalidade por tuberculose em crianças e adolescentes até 19 anos tiveram redução significativa no Brasil entre 1996 e 2017. Porém, a Região Norte e os adolescentes de 15 a 19 anos continuam apresentando maiores coeficientes de mortalidade.

Palavra-chave: estudos ecológicos, tuberculose, mortalidade, crianças, adolescentes.

ABSTRACT

Objective: To analyze the temporal trend in tuberculosis mortality among children and adolescents up to 19 years of age in Brazil between 1996 and 2017.

Methods: This was an ecological time-series study, based on data from the DATASUS Mortality Information System. The trend was assessed using simple linear regression models, with the mortality coefficient per 100,000 inhabitants as the dependent variable (Y) and the year of study as the independent variable (X). The relative reduction in the mortality coefficient was also calculated. The trend was considered significant, when the model obtained $p < 0.05$.

Results: There was a significant decrease in mortality from tuberculosis over the study period in all age groups and all regions of the country. The average annual reduction in the coefficient of tuberculosis mortality was - 0.009 (95% CI - 0.011 to - 0.007), and a relative reduction was 61.3% in Brazil as a whole. The age group of 15-19 years showed the lowest relative reduction (49%), and still has the highest mortality rates from tuberculosis. The northern region had the highest annual average reduction, but the mortality rates from tuberculosis remain high.

Conclusions: Mortality rates from tuberculosis in children and adolescents up to 19 years of age had a significant reduction in Brazil between 1996 and 2017. However, the Northern Region and adolescents aged 15-19 years continue to have higher mortality rates.

Keywords: ecological studies, tuberculosis, mortality, children, adolescents.

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença tão antiga quanto a civilização. De acordo com evidências arqueológicas, é possível admitir que os primeiros casos tenham sido encontrados em múmias de 5000 anos a. C no Egito¹. O *Mycobacterium tuberculosis*, ou bacilo de Koch, identificado pela primeira vez em 1882 por Robert Koch, é o agente causador da maioria dos casos de TB.

O número de casos de TB estava em declínio no mundo, até que passou a aumentar nos anos 80, fazendo com que a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarasse a doença uma emergência². A TB é uma das 10 principais causas de morte no mundo, sendo a principal quando se fala em mortes relacionadas à resistência antimicrobiana e morte de pessoas com HIV. No Brasil, a taxa de mortalidade por tuberculose reduziu de 5,8/100.000 em 1980 para 2,8/100.000 em 2004, sendo a menor queda na faixa etária de 20 a 39 anos, enquanto na faixa etária pediátrica houve lenta diminuição para ambos os sexos³. Existem poucos dados epidemiológicos sobre TB infantil no Brasil e cerca de 15% da incidência total de tuberculose é referente à faixa etária até 15 anos de idade⁴.

O diagnóstico de TB em crianças é difícil, pois a identificação da doença nos exames não se dá da mesma forma como em indivíduos adultos e os sintomas iniciais são inespecíficos; assim, é importante identificar crianças que tenham contato com casos confirmados de TB. Em 2016, cerca de 1,3 milhões de crianças menores de 5 anos tiveram contato com casos confirmados de TB e foram indicados para tratamento preventivo no mundo⁵. Nos países em desenvolvimento, onde a incidência de TB é maior, as crianças estão mais vulneráveis pelo contato com adultos infectados⁶. Em 2014, a OMS estimou que 136 mil crianças morreram de tuberculose no mundo, e esse número subiu para 210 mil mortes em 2015, devido a atualizações de dados em alguns países⁷, sendo a tuberculose uma das 10 principais causas de mortes em crianças no mundo⁶.

A condição de saúde das crianças é considerada um indicador importante do nível de saúde de um país. A situação socioeconômica de cada região do Brasil, a qual estão vivendo as crianças e os adolescentes está associada ao desenvolvimento de doenças como a tuberculose. O objetivo deste estudo foi analisar a tendência temporal de mortalidade por tuberculose em crianças e adolescentes até 19 anos no Brasil no período de 1996 a 2017. Com base na proposta da Organização Mundial da Saúde, e as estratégias propostas pelo Ministério da Saúde no Brasil, esse estudo permite auxiliar no planejamento para melhoria dos indicadores de tuberculose, pois leva em consideração as diferenças nas tendências de acordo com as regiões,

visando contribuir para estabelecer políticas mais eficientes no combate de TB no Brasil na faixa etária estudada.

MÉTODOS

Tratou-se de um estudo ecológico de séries temporais. Os dados de óbitos por tuberculose no Brasil no período entre 1996 e 2017 foram obtidos do banco de dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade do DATASUS e as informações relacionadas à contagem da população foram obtidas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Neste estudo a tuberculose foi identificada pelos códigos (A15, A16, A17, A18, A19) da 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças - CID-10⁸. Cada código corresponde aos seguintes itens: A15 - Tuberculose respiratória, com confirmação bacteriológica e histológica; A16 - Tuberculose das vias respiratórias, sem confirmação bacteriológica ou histológica; A17 - Tuberculose do sistema nervoso; A18 - Tuberculose de outros órgãos; e A19 - Tuberculose miliar. A variável dependente foi o coeficiente de mortalidade por tuberculose (número de óbitos por tuberculose/população, multiplicando-se por 100.000). A variável independente foi o ano calendário, e as variáveis estratificadoras utilizadas foram faixa etária (0 a 4 anos/ 5 a 9 anos/ 10 a 14 anos/ 15 a 19 anos) e região geográfica (Sul/ Sudeste/ Centro-Oeste/ Norte/ Nordeste).

A análise de tendência foi realizada utilizando-se modelos de regressão linear, onde o coeficiente de regressão representa a mudança média anual do coeficiente de mortalidade por tuberculose. Procedeu-se à modelagem, considerando os coeficientes de mortalidade por tuberculose como variáveis dependentes (Y) e os anos de calendário como variáveis independentes (X); optou-se por utilizar a variável independente de forma centralizada (X-2007) para evitar a auto correlação entre os termos da equação; o modelo estimado foi $Y = \beta_0 + \beta_1 (X-2007)$, onde β_0 = coeficiente médio no período e β_1 = mudança média anual do coeficiente.

Também foi calculada a redução relativa do coeficiente de mortalidade: taxa média no período inicial (1996-1998) subtraída da taxa média no período final (2015-2017) dividida pela taxa média no período inicial, multiplicando por 100.

As análises de tendência foram realizadas de acordo com faixa etária e regiões geográficas. A tendência foi considerada significativa quando o modelo obteve valor $p < 0,05$. Foi utilizado o *software* STATA 14.0 para análise dos dados.

O presente estudo envolve apenas os dados de domínio público que não identificam os sujeitos da pesquisa, portanto dispensa aprovação por comitê de ética, de acordo com Resolução

nº 510/2016 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP do Conselho Nacional de Saúde⁹.

RESULTADOS

No período entre os anos de 1996 e 2017, no Brasil, 2785 crianças e adolescentes de 0 a 19 anos morreram por tuberculose. Os meninos representaram pouco mais da metade dessas mortes (51,9%) e as faixas etárias mais predominantes foram os extremos, das crianças de até 4 anos de idade (30,0%) e dos adolescentes de 15 a 19 anos (47,6%). Cerca de 46% dessas mortes eram de crianças e adolescentes com a cor da pele preta ou parda e 4,2% eram indígenas. As regiões com maior número de mortes nessa faixa etária no país foram a Sudeste (35,6%) e a Nordeste (33,8%). Em relação à categoria da CID-10, cerca de 60% tinham diagnóstico de TB respiratória sem confirmação bacteriológica ou histológica (Tabela 1).

Observou-se um decréscimo significativo na mortalidade por tuberculose no período estudado em todos os grupos etários e todas as regiões do país (Tabela 2; Figura 1; Figura 2). A redução média anual do coeficiente de mortalidade por TB foi de - 0.009 (IC95% - 0.011 a - 0.007) no Brasil como um todo. A taxa média do coeficiente de mortalidade no período inicial era de 0,31/100 mil habitantes; já no período final era de 0,12/100 mil habitantes, o que representa uma redução relativa de 61,3%.

Na faixa etária até 4 anos a taxa média do coeficiente de mortalidade no período inicial era de 0,50/100 mil habitantes; essa taxa caiu para 0,09/100 mil habitantes no período final, com uma redução relativa de 82% e um redução média anual de - 0.019 (IC95% - 0.024 a - 0.013). Em relação aos adolescentes de 15 a 19 anos, a redução relativa de mortalidade por TB foi de 49% e a redução média anual foi de - 0.011 (IC95% - 0.015 a - 0.008). O coeficiente de mortalidade por TB e a taxa média de mortalidade no período final do estudo em adolescentes se mantiveram mais elevados do que as demais faixas-etárias (Tabela 2).

Em relação às regiões geográficas, o Nordeste apresentou uma taxa média de mortalidade por TB no período inicial de 0,33/100 mil habitantes e que caiu para 0,09/100 mil habitantes no período final, sendo a maior redução relativa no período (72,7%). Seguido pela região Sul (61,9%), Sudeste (60%), Norte (58,8%) e Centro-Oeste (57,9%). A região Norte teve a maior redução média anual do coeficiente de mortalidade, mas continua apresentando as maiores taxas de mortalidade por tuberculose.

DISCUSSÃO

Os serviços destinados à tuberculose infantil em alguns países não estão presentes na atenção primária de saúde e esses locais, em sua maioria, não possuem instalações adequadas para realizar o diagnóstico com confirmação bacteriológica da TB¹⁰. Em crianças menores de 10 anos, a TB não bacilífera é mais comum⁴, conforme nossos achados no período estudado em que 60,6% das crianças e adolescentes não tinham confirmação bacteriológica. No Brasil, o teste diagnóstico mais utilizado é a baciloscopia, um teste de baixo custo, mas com sensibilidade baixa, especialmente para indivíduos em que a carga bacilar é pequena¹¹, como é o caso de crianças. Por causa da dificuldade no diagnóstico pediátrico, a *End TB Strategy* prevê que sejam encaminhados para tratamento preventivo pelo menos 90% de pessoas infectadas pelo HIV e crianças que tiveram contato com adultos infectados¹²; no entanto, no ano de 2015, por exemplo, apenas 44,9% desses contatos foram rastreados no Brasil¹³.

Como medida de prevenção a vacina BCG é aplicada no Brasil de forma gratuita no sistema de saúde, e é recomendada no nascimento da criança. Ela é utilizada como medida de controle, junto com diagnóstico precoce e profilaxia de pessoas em contato com infectados¹⁴. Atualmente, a cobertura é de 94% para menores de 5 anos, o que reduziu o aparecimento das formas mais graves da doença e pode ter colaborado para o decréscimo do coeficiente de mortalidade em menores de 4 anos. No ano de 2016, 154 países forneciam a vacina e 11 deles tinham cobertura de mais de 90%⁵. Além disso, nos últimos anos houve intensificação de atenção e cuidados com as mães e crianças desde o período pré-natal, melhorando as condições de saúde dessa população.

É importante destacar que os adolescentes de 15 a 19 anos de idade apresentaram quase metade das mortes por TB no período de estudo. A adolescência é caracterizada pela ampliação do convívio social, entrada no mercado de trabalho, início da atividade sexual e exposição a eventos conglomerados^{15, 16}. Esses fatores podem contribuir para que os adolescentes estejam mais expostos a tuberculose. Os determinantes socioeconômicos também podem aumentar a vulnerabilidade para a infecção pelo bacilo, e são evidenciados pela baixa escolaridade de adolescentes diagnosticados pela doença¹⁷. Esse fator pode dificultar a adesão ao tratamento e colaborar para as mortes nessa faixa etária. Além disso, a coinfeção TB/HIV torna-se importante no cenário da adolescência. Na faixa etária de 15 a 19 anos a taxa de coinfeção cresceu de 2,2/100 mil habitantes para 6,9/100 mil habitantes no período de 2006 para 2015¹⁸, o que pode colaborar para a manutenção dos coeficientes de mortalidade por TB acima das demais faixas etárias.

Em relação às regiões geográficas do Brasil, as regiões Sudeste e Nordeste foram as que apresentaram a maior porcentagem de mortes por tuberculose no período na faixa etária até 19 anos. Quando analisado o coeficiente de mortalidade por TB em todas as faixas etárias, os maiores coeficientes são encontrados também nessas regiões. Alguns estudos apontam a manutenção da redução dos coeficientes por TB nos últimos anos em estados da região Sudeste e Sul¹⁹. Esse comportamento de redução dos coeficientes também é semelhante ao observado em estados e municípios da Região Nordeste e Norte, porém, é possível observar desigualdades quando comparados os indicadores dessas regiões, principalmente no que diz respeito a ações para controle da tuberculose, que mostram fragilidades nos serviços de saúde, com a baixa proporção de cura da doença e alta taxa de abandono do tratamento²⁰. Apesar da Região Norte apresentar a maior redução média anual, os coeficientes de mortalidade por tuberculose na população pediátrica nos últimos anos do estudo ainda são maiores que nas demais regiões. A vulnerabilidade social e as questões relacionadas ao acesso a saúde e a integração com a vigilância epidemiológica são fatores desafiadores no combate de TB nessas regiões¹⁹.

Em 2016, menos de 50% dos casos estimados de TB infantil foram notificados à OMS, ocorrendo 253 mil mortes em sua maioria de crianças que não estavam em tratamento¹⁰. Algumas crianças não diagnosticadas com tuberculose provavelmente terão em seu registro causas de mortes mais comuns, com sintomas similares aos da TB⁷. Dados apontam que 23% das crianças internadas com pneumonia foram diagnosticadas com tuberculose posteriormente¹⁰. A melhoria no diagnóstico da doença reduziria pela metade o número de mortes de TB infantil⁷, aumentando consequentemente o número de crianças em tratamento, possibilitando o alcance de altas taxas de cura e expressiva diminuição de mortes.

Esse estudo possui limitações em relação ao seu delineamento e ao uso de dados secundários, que estão sujeitos à subnotificação e ao preenchimento inadequado de alguns registros. No entanto, estudos encontrados sobre a tendência de tuberculose em sua maioria não são realizados em âmbito nacional e os que utilizaram dados de todo o país estão desatualizados, especialmente na população pediátrica, que há escassez de dados. Esse estudo mostra-se importante para investigar a tendência temporal em nível nacional.

A tendência de redução no Brasil seguiu padrões globais. Porém, ainda existe um longo caminho para alcançar os objetivos, principalmente nos países com altas cargas da doença. Acredita-se que as atividades preventivas tenham tido grande impacto na redução dos coeficientes no Brasil. No entanto, permanecem diferenças regionais significativas que devem ser olhadas com atenção, além de entender melhor o contexto em que estão vivendo os adolescentes. Em locais onde a desigualdade social é mais abrangente, pessoas se encontram

em situação de vulnerabilidade, aumentando os fatores de risco para a infecção por TB. A intensificação de pesquisas e inovação é um dos pilares da *End TB Strategy*. Mesmo que o Brasil seja um dos maiores produtores de ciência relacionada à tuberculose na América Latina, ainda é necessário aprofundar as pesquisas direcionadas à população pediátrica e adolescentes.

REFERÊNCIAS

1. Maciel MS, Mendes PD, Gomes AP, Siqueira-Batista R. A história da tuberculose no Brasil: os muitos tons (de cinza) da miséria. *Rev Bras Clín Med.* 2012; 10(3):226-30
2. Antunes JL, Waldman EA. A tuberculose através do século: séries temporais para a mortalidade em São Paulo, Brasil, 1900-97. *Cad Saúde Pública.* 1999; 15(3):463-76.
3. Bierrenbach AL, Duarte EC, Gomes AB, Souza Mde F. Tendência da mortalidade por tuberculose no Brasil, 1980 a 2004. *Rev Saúde Pública.* 2007;41 Suppl 1:15-23.
4. Sant'Anna C. Diagnóstico da Tuberculose na Infância e na Adolescência. *Pulmão RJ.* 2012;21(1):60-64.
5. World Health Organization (WHO). *Global Tuberculosis Report 2017.* WHO 2017.
6. Buonsenso D, Lancella L, Delogu G, Krzystofiak A, Testa A, Ranno O, D'Alfonso P, Valentini P. A twenty-year retrospective study of pediatric tuberculosis in two tertiary hospitals in Rome. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31(10):1022-6
7. Dodd PJ, Yuen CM, Sismanidis C, Seddon JA, Jenkins HE. The global burden of tuberculosis mortality in children: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Health.* 2017;5(9):e898-e906
8. Organização Mundial da Saúde (WHO). *Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde CID-10.* WHO 1997;1
9. Conselho Nacional de Saúde (CONEP). Resolução nº 510/2016 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. *Diário Oficial da União.* Brasília 2016;n 98, seção 1, páginas 44-46
10. Godreuil S, Marcy O, Wobudeya E, Bonnet M, Solassol J. Tackling mortality due to childhood tuberculosis. *Lancet Public Health.* 2018; 3(4):e165
11. Melacarne J, Heirich AS, Cunha EAT, Kolte IV, Souza-Santos R, Basta PC. Desempenho de testes para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em populações indígenas no Brasil: a contribuição do Teste Rápido Molecular. *J Bras Pneumol.* 2019;45(2):e20180185.
12. World Health Organization (WHO). *The end TB strategy.* WHO 2015.
13. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional*

pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública. Ministério da Saúde 2017; 978-85-334-2496-8

14. Barreto ML, Pereira SM, Ferreira A. Vacina BCG: eficácia e indicações da vacinação e da revacinação. *J Pediatr.* 2006;82(3 Suppl):S45-54.
15. Sant'Anna CC, Schmidt CM, March Mde F, Pereira SM, Barreto ML. Tuberculose em adolescentes em duas capitais brasileiras. *Cad Saúde Pública.* 2013;29(1):111-6.
16. Cruz AT, Hwang KM, Birnbaum GB, Starke JR. Adolescents with tuberculosis: A Review of 145 Cases. *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32(9):937-41
17. Black TLP, Cardoso MD. Coinfecção TB/HIV em adolescentes residentes em Pernambuco, notificados no período de 2001 a 2016. *Braz J Hea Rev.* 2019;2(1):321-334.
18. Ministério da Saúde (Brasil). Tratamento diretamente observado (TDO) da tuberculose na atenção básica: protocolo de enfermagem. Ministério da Saúde 2011; 978-85-334-1818-9
19. Souza CDF, Paiva JPS, Silva LFD, Leal TC, Magalhães MAFM. Tendência da mortalidade por tuberculose no Brasil (1990-2015): análise por pontos de inflexão. *J Bras Pneumol.* 2019;45(2):e20180393
20. Souza CDF, Matos TS, Santos VS, Santos FGB. Vigilância da tuberculose em uma área endêmica do Nordeste brasileiro: O que revelam os indicadores epidemiológicos? *J Bras Pneumol.* 2019;45(2):e20180257

TABELAS

Tabela 1 – Distribuição dos óbitos por tuberculose em crianças e adolescentes de 0 a 19 anos no Brasil entre 1996 e 2017, segundo sexo, cor da pele, faixa-etária, região geográfica e categoria CID-10 (n= 2785)

Variáveis	N	%
Sexo		
Feminino	1339	48,1
Masculino	1445	51,9
Cor da pele*		
Branca	682	24,5
Parda	1016	36,5
Preta	280	10,0
Indígena	116	4,2
Amarela	14	0,5
Faixa-etária		
Até 4 anos	810	30,0
5 a 9 anos	240	8,9
10 a 14 anos	367	13,5
15 a 19 anos	1290	47,6
Região Geográfica		
Sul	246	8,9
Sudeste	992	35,6
Centro-Oeste	139	5,0
Norte	467	16,7
Nordeste	941	33,8
Categoria CID-10		
A15 - TB respiratória, com confirmação bacteriológica e histológica	161	5,8
A16 - TB das vias respiratórias, sem confirmação bacteriológica ou histológica	1687	60,6
A17 - TB do sistema nervoso	469	16,8
A18 - TB de outros órgãos	113	4,0
A19 – TB miliar	355	12,8

*variável com falta de informações

Tabela 2 - Redução média anual e redução relativa dos coeficientes de mortalidade por tuberculose em crianças e adolescentes de 0 a 19 anos no Brasil entre 1996 e 2017, segundo faixa-etária e regiões geográficas.

	Beta (IC95%)	Valor p	Taxa média no período inicial (1996-1998)	Taxa média no período final (2015-2017)	Redução relativa (%)
Brasil	- 0.009 (- 0.011 a - 0.007)	< 0, 001	0,31	0,12	61,3
Faixa-etária					
Até 4 anos	- 0.019 (- 0.024 a - 0.013)	< 0, 001	0,50	0,09	82,0
5 a 9 anos	- 0.004 (- 0.005 a - 0.002)	< 0, 001	0,10	0,03	70,0
10 a 14 anos	- 0.004 (- 0.006 a - 0.002)	< 0, 001	0,14	0,06	57,1
15 a 19 anos	- 0.011(- 0.015 a - 0.008)	< 0, 001	0,51	0,26	49,0
Região Geográfica					
Sul	- 0.007 (- 0.010 a - 0.004)	< 0, 001	0,21	0,08	61,9
Sudeste	- 0.008 (- 0.011 a - 0.005)	< 0, 001	0,30	0,12	60,0
Centro-Oeste	- 0.007 (- 0.010 a - 0.003)	< 0, 001	0,19	0,08	57,9
Norte	- 0.015 (- 0.020 a - 0.009)	< 0, 001	0,51	0,21	58,8
Nordeste	- 0.011 (- 0.013 a - 0.009)	< 0, 001	0,33	0, 09	72,7

Beta: coeficiente de regressão linear; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

FIGURAS

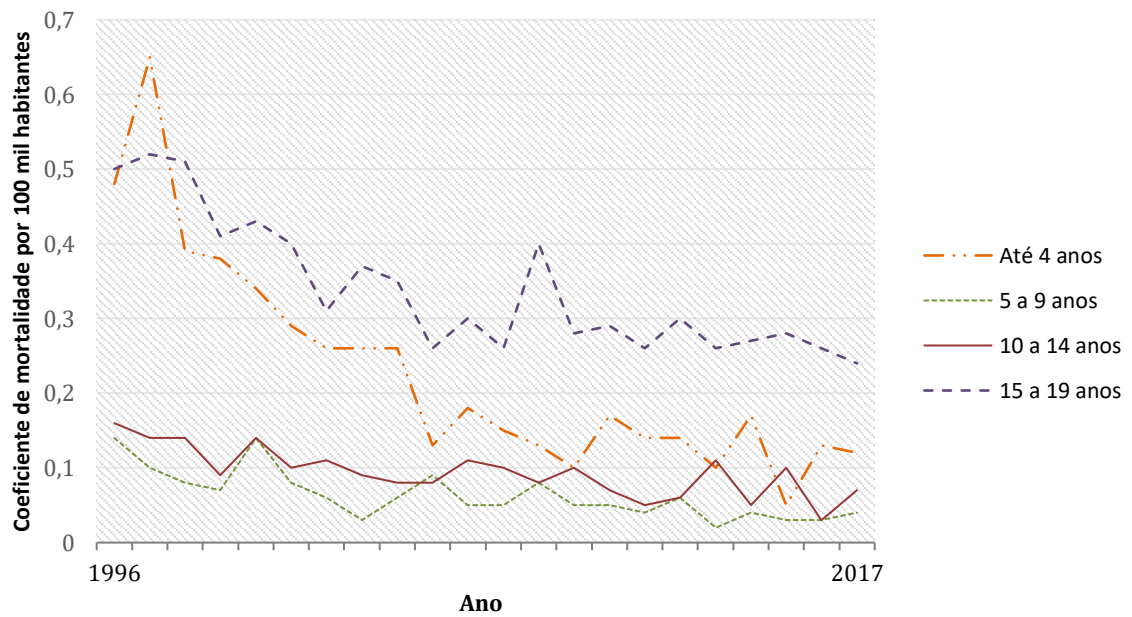


Figura 1 - Evolução temporal do coeficiente de mortalidade por tuberculose em crianças e adolescentes de 0 a 19 anos no Brasil entre 1996 e 2017, segundo faixa-etária

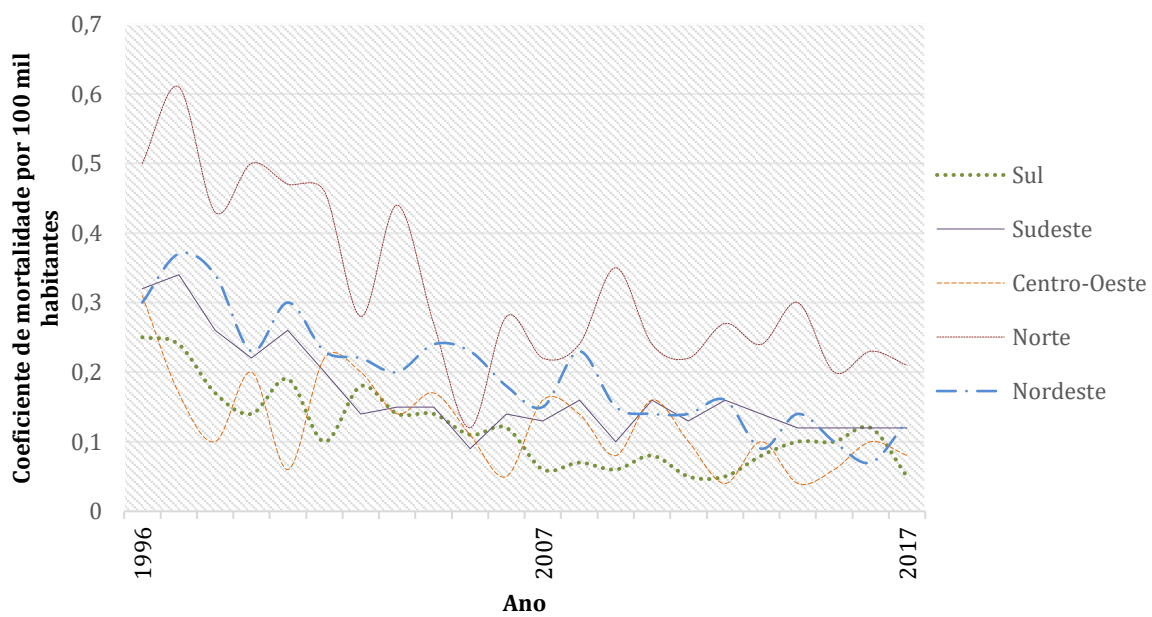


Figura 2 - Evolução temporal do coeficiente de mortalidade por tuberculose em crianças e adolescentes de 0 a 19 anos no Brasil entre 1996 e 2017, de acordo com regiões geográficas.

12.2 Nota à Imprensa

Você sabia que crianças e adolescentes ainda morrem por tuberculose em nosso país?

Estudo realizado pela mestrandia Tyele Goulart do Programa de Pós-graduação em Saúde Pública avaliou a tendência de mortes por tuberculose nas crianças e adolescentes do nosso país no período entre os anos de 1996 a 2017. Nesses 22 anos avaliados, as mortes por tuberculose em crianças até 10 anos e adolescentes até 19 anos de idade diminuíram em todas as regiões do nosso país. Porém, a região norte é a que apresenta o maior risco de morte por tuberculose entre crianças e adolescentes. Além disso, os adolescentes de 15 a 19 anos também morrem mais por tuberculose do que as crianças até 14 anos. O tratamento para tuberculose e a vacinação preventiva no Brasil estão disponíveis no Sistema Único de Saúde de forma gratuita.

13. Anexos

13.1 Anexo 1 – Critérios para leitura e interpretação dos resultados da baciloscopia.

Critérios para leitura e interpretação dos resultados da baciloscopia	Resultados
Nenhum bacilo observado em 100 campos	Negativo
1 a 9 BAAR em 100 campos	Número de BAAR encontrados
10 a 99 BAAR em 50 campos	Positivo +
Em média de 1 a 10 BAAR nos primeiros 50 campos observados	Positivo ++
Em média mais de 10 BAAR nos primeiros 20 campos observados	Positivo +++

FONTE: BRASIL, 2018.

13.2 Anexo 2 – Interpretação do teste molecular rápido (TRM-TB).

Resultado Teste Molecular Rápido (TRM)	Interpretação
1. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> : não detectado	TB não confirmada
2. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> : detectado	TB confirmada
Resistência e Rifampicina: não detectada	TB sensível
3. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> : detectado	TB confirmada
Resistência e Rifampicina: detectada	TB resistente
4. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> : indeterminado	Indeterminado
5. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> : determinado	TB confirmada
Resistência e Rifampicina: indeterminado	Resistência indeterminada

FONTE: BRASIL, 2018.

13.3 Anexo 3 – Interpretação teste de cultura por meio da contagem de colônias.

Contagem de Colônias	Resultados
Menos de 20 colônias	Positiva (registro do número exato de colônias)
20 a 100 colônias	Positiva (+)
Acima de 100 colônias	Positiva (++)
Colônias confluentes	Positiva (+++)

FONTE: BRASIL, 2018.

13.4 Anexo 4 – Sistema de pontuação para diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças – Ministério da Saúde, Brasil.

		Pontuação	
Quadro clínico	Febre ou sintomas como: tosse, adinamia, expectoração, emagrecimento, sudorese, por mais de 2 semanas	+ 15	
	Assintomático ou com sintomas por menos de 2 semanas	0	
	Infecção respiratória com melhora sem antibióticos ou após uso de antibióticos para germens comuns	- 10	
Quadro radiológico	– Adenomegalia hilar ou padrão miliar	+ 15	
	– Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) inalterado por mais de 2 semanas		
	– Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) por mais de 2 semanas, evoluindo com piora ou sem melhora com antibióticos para germens comuns	+ 5	
	Condensação ou infiltrado de qualquer tipo por menos de 2 semanas		
Radiografia normal	- 5		
Contato com adulto tuberculoso	Próximo, nos últimos 2 anos	+ 10	
	Ocasional ou negativo	0	
Teste tuberculínico* e Vacinação BCG (Esta interpretação não se aplica a revacinados com BCG)	Vacinação há mais de 2 anos	Menor de 5mm	0
		5mm a 9mm	+ 5
		10mm a 14mm	+ 10
		15mm ou mais	+ 15
	Vacinação há menos de 2 anos	Menor de 10mm	0
		10mm a 14mm	+ 5
		15mm ou mais	+ 15
	Não vacinados	Menor de 5mm	0
		5mm a 9mm	+ 5
10mm ou mais		+ 15	
Estado nutricional	Desnutrição grave ou peso abaixo do percentil 10 (SISVAN**)	+ 5	
	Peso igual ou acima do percentil 10	0	

Interpretação: ≥ 40 pontos: TB muito provável, 30 a 35 pontos: TB possível, ≤ 25 pontos: TB pouco provável

FONTE: Sant'Anna et al, 2002.

14. Apêndices

14.1 Apêndice 1: Tabela de extração dos dados de óbitos por tuberculose em crianças e adolescentes no Brasil.

Óbitos por TB em crianças e adolescentes brasileiras pela DATASUS 1996-2016

VARIÁVEIS	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
SEXO																						
Feminino																						
Masculino																						
TOTAL																						
FAIXA ETÁRIA																						
Menor de um ano																						
De 1 a 4 anos																						
De 5 a 9 anos																						
De 10 a 14 anos																						
De 15 a 19 anos																						
TOTAL																						
COR DA PELE																						
Branca																						
Preta																						
Amarela																						
Parda																						
Indígena																						
TOTAL																						
REGIÃO																						
Norte																						
Nordeste																						
Centro-Oeste																						
Sul																						
Sudeste																						
TOTAL																						

14.2 Apêndice 2: Tabela complementar dos coeficientes de mortalidade por tuberculose em cada ano do período estudado.

Coeficientes de mortalidade por tuberculose por 100 mil habitantes em crianças e adolescentes brasileiras em cada anos de 1996 a 2017

VARIÁVEIS	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Sexo																						
Feminino	0,29	0,32	0,30	0,26	0,27	0,20	0,16	0,17	0,19	0,11	0,19	0,12	0,17	0,13	0,15	0,12	0,15	0,12	0,15	0,11	0,12	0,12
Masculino	0,34	0,37	0,25	0,22	0,27	0,26	0,22	0,20	0,19	0,17	0,13	0,16	0,18	0,14	0,15	0,14	0,15	0,13	0,13	0,12	0,11	0,13
Faixa-etária																						
De 0 a 4 anos	0,48	0,65	0,38	0,38	0,34	0,29	0,26	0,25	0,26	0,13	0,18	0,15	0,13	0,10	0,17	0,14	0,14	0,10	0,17	0,05	0,13	0,11
De 5 a 9 anos	0,14	0,10	0,08	0,07	0,14	0,09	0,06	0,03	0,06	0,09	0,05	0,05	0,08	0,05	0,05	0,04	0,06	0,02	0,05	0,03	0,03	0,04
De 10 a 14 anos	0,16	0,15	0,15	0,10	0,14	0,10	0,11	0,09	0,09	0,08	0,11	0,10	0,08	0,10	0,07	0,05	0,07	0,11	0,05	0,10	0,03	0,07
De 15 a 19 anos	0,50	0,52	0,51	0,41	0,43	0,40	0,32	0,37	0,35	0,26	0,30	0,26	0,40	0,28	0,29	0,27	0,30	0,26	0,28	0,28	0,26	0,24
Região																						
Norte	0,50	0,61	0,43	0,50	0,47	0,46	0,28	0,44	0,27	0,12	0,28	0,22	0,24	0,35	0,24	0,22	0,28	0,24	0,30	0,20	0,23	0,21
Nordeste	0,30	0,37	0,35	0,24	0,30	0,23	0,23	0,20	0,23	0,23	0,18	0,15	0,23	0,15	0,14	0,14	0,16	0,10	0,14	0,10	0,08	0,13
Centro-Oeste	0,31	0,17	0,10	0,20	0,06	0,22	0,20	0,14	0,17	0,11	0,05	0,16	0,14	0,08	0,17	0,10	0,04	0,10	0,04	0,06	0,10	0,08
Sul	0,25	0,24	0,17	0,15	0,19	0,10	0,18	0,14	0,14	0,11	0,12	0,06	0,07	0,06	0,08	0,05	0,05	0,08	0,10	0,10	0,12	0,05
Sudeste	0,31	0,34	0,26	0,22	0,26	0,20	0,14	0,15	0,15	0,09	0,14	0,13	0,16	0,10	0,16	0,13	0,16	0,14	0,12	0,12	0,12	0,12
Brasil	0,32	0,35	0,28	0,24	0,27	0,22	0,19	0,19	0,19	0,14	0,16	0,14	0,18	0,14	0,16	0,13	0,15	0,13	0,14	0,12	0,12	0,12