

## **Tuberculose em crianças: desafios no diagnóstico**

**Tuberculosis in children: challenges in diagnosis**

**Tuberculosis en niños: desafíos en el diagnóstico**

Recebido: 31/10/2022 | Revisado: 07/11/2022 | Aceitado: 08/11/2022 | Publicado: 15/11/2022

**Bruna Andrade Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4103-279X>  
Fundação Universidade Federal de Rondônia, Brasil  
E-mail: [brunaandrade631@gmail.com](mailto:brunaandrade631@gmail.com)

**Vivianne Gomes Feitosa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1562-6474>  
Fundação Universidade Federal de Rondônia, Brasil  
E-mail: [vivianne.gfeitosa@hotmail.com](mailto:vivianne.gfeitosa@hotmail.com)

**Arlindo Gonzaga Branco Junior**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4821-8677>  
Fundação Universidade Federal de Rondônia, Brasil  
E-mail: [arlindo.gonzaga@unir.br](mailto:arlindo.gonzaga@unir.br)

**Nathalia Halax Orfão**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8734-3393>  
Fundação Universidade Federal de Rondônia, Brasil  
E-mail: [nathaliahalax@unir.br](mailto:nathaliahalax@unir.br)

### **Resumo**

A tuberculose (TB), apesar da existência de vacina e tratamentos efetivos, ainda é um grande desafio à saúde pública e as crianças são significativamente afetadas por não terem a doença previamente identificada. Diante disso, este estudo teve como objetivo descrever acerca das limitações existentes nos exames diagnósticos da TB em crianças, de acordo com a literatura nacional e internacional. Trata-se de uma revisão integrativa que foi realizada utilizando as bases de dados Lilacs, PubMed, Scopus, Embase e Web of Science com descritores indexados e os seus respectivos sinônimos no DeCS, Mesh e Emtree, a partir da questão norteadora “Quais as limitações existentes nos exames diagnósticos para a detecção de TB em crianças que dificultam sua comprovação?”. Foram analisados títulos e resumos dos materiais que atendiam aos seguintes critérios de inclusão: artigos completos, publicados em português, inglês e espanhol nos últimos 10 anos, excluindo-se aqueles que não se caracterizavam como artigos científicos e duplicados. Foram selecionados 26 artigos, os quais reforçaram a importância da associação entre o teste tuberculínico, fatores epidemiológicos, radiológicos e quadro clínico para elucidação diagnóstica da TB que geralmente são realizados pelos serviços especializados, considerando a complexidade de elucidação diagnóstica e acompanhamento destes casos, uma vez que o subdiagnóstico pode interferir na qualidade de vida e conduta adequada.

**Palavras-chave:** Crianças; Tuberculose; Diagnóstico.

### **Abstract**

Tuberculosis (TB), despite the existence of a vaccine and effective treatments, is still a major public health challenge and children are significantly affected by not having the disease previously identified. Therefore, this study aimed to describe the existing limitations in diagnostic tests for TB in children, according to national and international literature. This is an integrative review that was carried out using the Lilacs, PubMed, Scopus, Embase and Web of Science databases with indexed descriptors and their respective synonyms in DeCS, Mesh and Emtree, based on the guiding question "What are the limitations existing in diagnostic tests for the detection of TB in children that make it difficult to prove it?". Titles and abstracts of materials that met the following inclusion criteria were analyzed: full articles, published in Portuguese, English and Spanish in the last 10 years, excluding those that were not characterized as scientific and duplicate articles. Twenty-six articles were selected, which reinforced the importance of the association between the tuberculin test, epidemiological, radiological factors and clinical picture for the diagnostic elucidation of TB that are usually performed by specialized services, considering the complexity of diagnostic elucidation and follow-up of these cases, since that underdiagnosis can interfere with quality of life and adequate management.

**Keywords:** Child; Tuberculosis; Diagnosis.

### **Resumen**

La tuberculosis (TB), a pesar de la existencia de una vacuna y tratamientos efectivos, sigue siendo un gran desafío de salud pública y los niños se ven significativamente afectados por no tener la enfermedad previamente identificada. Por lo tanto, este estudio tuvo como objetivo describir las limitaciones existentes en las pruebas diagnósticas de TB en

niños, según la literatura nacional e internacional. Esta es una revisión integradora que se realizó utilizando las bases de datos Lilacs, PubMed, Scopus, Embase y Web of Science con descriptores indexados y sus respectivos sinónimos en DeCS, Mesh y Emtree, a partir de la pregunta orientadora “¿Cuáles son las limitaciones existentes en el diagnóstico? pruebas para la detección de la TB en niños que dificultan su comprobación?”. Se analizaron títulos y resúmenes de materiales que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: artículos completos, publicados en portugués, inglés y español en los últimos 10 años, excluyendo aquellos que no se caracterizaron como artículos científicos y duplicados. Se seleccionaron 26 artículos que reforzaron la importancia de la asociación entre la prueba de la tuberculina, factores epidemiológicos, radiológicos y cuadro clínico para la elucidación diagnóstica de la TB que habitualmente son realizados por servicios especializados, considerando la complejidad de la elucidación diagnóstica y el seguimiento. de estos casos, ya que ese infradiagnóstico puede interferir en la calidad de vida y el manejo adecuado.

**Palabras clave:** Niño; Tuberculosis; Diagnóstico.

## 1. Introdução

O Brasil continua sendo um dos 30 países no mundo considerados prioritários para o controle da tuberculose (TB) pela Organização Mundial da Saúde (OMS) por apresentar elevada carga da doença e coinfeção TB/HIV (WHO, 2020). Em 2020, foram confirmados aproximadamente 11 milhões de casos de TB, apresentando-se, ainda, como uma das 10 principais causas de óbito e estima-se que 12% de todos esses casos ocorra entre as crianças nos países com elevada incidência para a doença (WHO, 2020).

No Brasil, no mesmo ano, foram registrados 68.271 casos novos, sendo 2.077 (3%) em crianças de 0 a 14 anos (BRASIL, 2022). Entretanto, diante do cenário de pandemia da Covid-19, estes números não representam o quantitativo real de casos, considerando o subdiagnóstico e, conseqüentemente, a subnotificação dos casos, cuja queda representou 16% quando comparado com o ano de 2019 (Brasil, 2021).

Além do cenário supracitado, a dificuldade de diagnosticar a TB em crianças (SBP, 2017), considerando que esses indivíduos não conseguem expectorar, apresentam inespecificidade dos sinais e sintomas, e reduzido número de bacilos, sendo classificadas como paucibacilar ou abacilíferas corrobora para a subnotificação (Brasil, 2019).

Na maioria das vezes essa detecção é baseada em uma combinação de critérios clínicos e epidemiológicos, associados ao teste tuberculínico e à radiografia de tórax (SBP, 2017), na qual é frequente que o início do tratamento aconteça mesmo na ausência do isolamento do *Mycobacterium tuberculosis*, considerando as dificuldades na elucidação diagnóstica (Cano et al., 2017).

Ressalta-se que nas crianças, apesar de pouco transmitirem a doença por sua baciloscopia negativa, seu processo de adoecimento acontece pelo contato com pacientes bacilíferos (SBP, 2017), reforçando a importância da detecção precoce da TB entre os adultos, a fim de interromper a cadeia de transmissão (Brasil, 2019). Para que tal controle da propagação aconteça é válido destacar a atuação da Atenção Primária à Saúde (APS) como porta de entrada da Rede de Atenção à Saúde (Mendes, 2015) e que diante das fragilidades neste nível de atenção desde a detecção precoce dos casos e acompanhamento longitudinal, com a implementação de estratégias efetivas, interfere diretamente nos desfechos e, conseqüentemente, interrupção da cadeia de transmissão (Xavier; et al., 2021).

Nesse sentido, este estudo buscou identificar as limitações existentes nos exames diagnósticos para TB em crianças, de acordo com a literatura nacional e internacional.

## 2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa elaborada a partir das seguintes etapas: identificação da questão norteadora, elaboração da estratégia de busca, busca nas bases de dados, escolha das publicações elegíveis, extração dos dados, análise e síntese das evidências (Souza; et al., 2010).

A pergunta norteadora: “Quais as limitações existentes nos exames diagnósticos para a detecção de TB em crianças que dificultam sua comprovação?” foi elaborada a partir da estratégia PEO (Khan et al., 2003), na qual considerou-se P (população) às crianças, E (exposição) à TB e O (desfecho) ao diagnóstico, para o levantamento dos descritores indexados e seus respectivos sinônimos nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), *Medical Subject Headings* (MESH) e *Embase Subject Headings* (Emtree), nos idiomas em português, inglês e espanhol que combinados pelos operadores booleanos OR e AND, constituíram a expressão de busca (Quadro 1).

**Quadro 1** - Expressão de busca utilizada nesta revisão de literatura, 2021.

Expressões	Vocabulário controlado e livre
E1	<b>criança</b> OR crianças (português) <b>child</b> OR children (inglês) <b>niño</b> OR niños (espanhol)
E2	<b>tuberculose</b> OR “infecção por mycobacterium tuberculosis” OR “pneumologia sanitária” OR TB (português) <b>tuberculosis</b> OR “infection, mycobacterium tuberculosis” OR “infections, mycobacterium tuberculosis” OR “koch disease” OR “koch's disease” OR “kochs disease” OR “mycobacterium tuberculosis Infection” OR “mycobacterium tuberculosis Infections” OR tuberculoses (inglês) <b>tuberculosis</b> OR “infección por mycobacterium tuberculosis” OR TB (espanhol)
E3	<b>diagnóstico</b> OR achados OR rastreamento OR sinais OR sintomas OR triagem OR “uso diagnóstico” (português) <b>diagnosis</b> OR findings OR screening OR signs OR symptoms OR diagnoses OR diagnose OR “diagnoses and examinations” OR “examinations and diagnoses” OR “bacteriologic diagnosis” OR “diagnostic screening” OR “diagnostic screening programs” OR “diagnostic sign” OR “diagnostic tool” OR diagnostics OR “disease diagnosis” OR “medical diagnosis” OR “physical diagnosis” (inglês) <b>diagnóstico</b> OR hallazcos OR rastreo OR señales OR síntomas OR tamizaje OR “uso diagnóstico” (espanhol)
E4	criança OR crianças OR child OR children OR niño OR niños AND tuberculose OR “infecção por mycobacterium tuberculosis” OR “pneumologia sanitária” OR TB OR tuberculosis OR “infection, mycobacterium tuberculosis” OR “infections, mycobacterium tuberculosis” OR “koch disease” OR “koch's disease” OR “kochs disease” OR “mycobacterium tuberculosis Infection” OR “mycobacterium tuberculosis Infections” OR tuberculoses OR “infección por mycobacterium tuberculosis” AND diagnóstico OR achados OR rastreamento OR sinais OR sintomas OR triagem OR “uso diagnóstico” OR diagnosis OR findings OR screening OR signs OR symptoms OR diagnoses OR diagnose OR “diagnoses and examinations” OR “examinations and diagnoses” OR “bacteriologic diagnosis” OR “diagnostic screening” OR “diagnostic screening programs” OR “diagnostic sign” OR “diagnostic tool” OR diagnostics OR “disease diagnosis” OR “medical diagnosis” OR “physical diagnosis” OR hallazcos OR rastreo OR señales OR síntomas OR tamizaje OR “uso diagnóstico”

Fonte: Autores.

A busca ocorreu nas bases de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Literatura Internacional em Ciências da Saúde (PubMed), Scopus, Embase e Web of Science. Considerou-se como critérios de inclusão, artigos completos, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol nos últimos 10 anos, e cuja população em discussão pertencesse à faixa etária de zero a 14 anos, caso a base permitisse a aplicação do filtro de idade. E como exclusão, cartas, notas, editoriais, comentários, artigos duplicados e outros tipos de publicações que não se caracterizavam como artigos científicos.

Posteriormente, os materiais foram exportados para o aplicativo de revisão sistemática online Rayyan *QCRI da Qatar Computing Research Institute* (Ouzzani et al., 2016), no qual duas pesquisadoras independentes realizaram a avaliação do título e resumo, considerando o critério de elegibilidade, ou seja, as limitações existentes nos exames diagnósticos para TB em

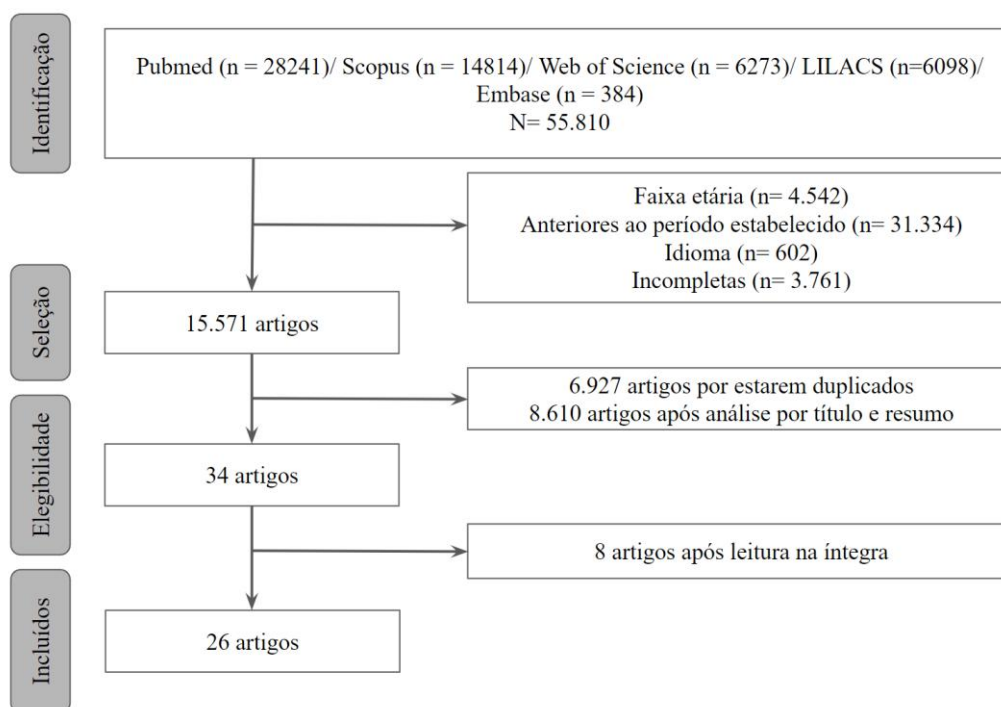
crianças. E os conflitos foram analisados por um terceiro pesquisador.

Os materiais para leitura na íntegra foram analisados criticamente e elaborado uma matriz sínteses contendo autor(es) e ano de publicação, objetivo, exames avaliados e principais resultados dos estudos selecionados para compor esta revisão integrativa.

### 3. Resultados

A busca foi realizada em novembro de 2021, onde foram encontradas 55.810 publicações, das quais 40.239 foram excluídas ainda nas bases de dados por não atenderem aos critérios previamente estabelecidos. Para o Rayyan, foram exportadas 15.571 publicações, destas 6.927 estavam duplicadas. Na análise do título e do resumo, 8.610 foram excluídas, uma vez que tinham como foco o tratamento, epidemiologia, eficácia (ou não) de exames diagnósticos específicos, genômica, imunologia, outras populações como adultos, gestantes, soropositivos para HIV, abordavam tipos específicos de TB ou mesmo outras doenças como a Covid-19. Neste sentido, 34 estudos foram elegíveis para leitura na íntegra. Destes, dois foram excluídos por estarem incompletos, um por não ter acesso, quatro por se caracterizarem como editorial, opinião de especialista e dissertação, resultando em 26 artigos incluídos nesta revisão (Figura 1).

**Figura 1** - Fluxograma das etapas para a seleção dos estudos desta revisão, 2021.



Fonte: Adaptado de Moher et al. (2009).

Os materiais em sua maioria foram publicados no idioma inglês (74%), nos periódicos *The Pediatric Infectious Disease Journal* (7,4%) e *Revista Pulmão RJ* (7,4%), tendo como principais exames analisados o teste tuberculínico (63%), cultura de escarro (60%) e a baciloscopia (52%) (Quadro 2).

**Quadro 2** - Caracterização dos artigos incluídos nesta revisão integrativa, de acordo com os autores e ano de publicação, objetivo, exames avaliados e principais resultados, 2022.

Autores e ano de publicação	Objetivo	Exames avaliados	Principais resultados
Atehortua-Munoz et al., 2020	Explorar aspirados gástricos e técnicas de escarro induzido na população pediátrica para positividade em culturas micobacterianas	Aspirado gástrico; Escarro induzido; Teste tuberculínico (TST)	Embora o isolamento de aspirado gástrico acumulado tenha sido maior que o de escarro induzido, não foi encontrada significância estatística. Assim, a combinação de amostras de aspirado gástrico e escarro induzido representa uma ferramenta diagnóstica útil, barata e segura para diagnosticar TB em crianças, especialmente em pacientes menores de 10 anos que estão internados com suspeita de TB.
Atherton et al., 2019	Revisar as evidências publicadas para o desempenho do Ultra no diagnóstico de TB em crianças, bem como estudos em adultos com doença paucibacilar, fornecendo resultados relevantes para a população pediátrica	Xpert MTB/RIF Ultra	O estudo demonstrou que esse novo teste rápido molecular é vantajoso em populações paucibacilares, tal como em crianças, além de ser recomendado pela OMS como teste inicial para o diagnóstico em todas as crianças com suspeita de TB juntamente com amostra de escarro ou aspirado gástrico.
Cano et al., 2017	Descrever o quadro clínico, radiológico e o perfil epidemiológico e microbiológico de pacientes pediátricos diagnosticados com TB em um período de 15 anos.	Cultura; Baciloscopia (ácido bacilo resistente - BAAR) Histopatologia; Radiografia; TST	Os sintomas mais comumente apresentados foram tosse, febre e emagrecimento, enquanto no exame físico detectou-se alteração na ausculta pulmonar, linfonodomegalia, febre na admissão e desnutrição. Verificou-se que 64,3% dos casos confirmados utilizou apenas um exame confirmatório (cultura, baciloscopia ou histopatológico). A confirmação bacteriológica foi baixa (35,7% dos casos com baciloscopia positiva e 65,8% com cultura positiva), o que pode ser explicado pela dificuldade de obter amostra e a natureza geralmente paucibacilar das crianças, sendo utilizado como método alternativo neste estudo a lavagem gástrica, ainda que se caracterize como invasivo que necessita de internação hospitalar por três dias. As alterações radiológicas foram identificadas em 81% dos casos. E na ausência de confirmação bacteriológica, o tratamento foi indicado considerando a tríade critérios clínico-radiológicos, TST sugestivo e epidemiologia.
Chen et al., 2013	Fornecer uma atualização sobre as recomendações diagnósticas e terapêuticas para a TB infantil com ênfase na doença intratorácica	Teste tuberculínico (TST); Ensaio de liberação de interferon (IGRA); Radiografia de tórax; Baciloscopia de escarro; Testes de amplificação de ácido nucleico (NAATs);	A reação positiva do TST tem sido usada para avaliar a presença de TB, apesar de estar sujeito a falsos positivos e negativos, fatores do indivíduo como desnutrição, imunossupressão, infecções virais, vacinação e entre outros podem interferir na reatividade. O IGRA foi desenvolvido na tentativa de superar as limitações do TST, considerando a sua maior especificidade em um cenário de baixa incidência para TB na população infantil. Apesar da radiografia ser amplamente utilizada e localizar o sítio da patologia, não confirma a etiologia. Os NAATs permitem uma detecção rápida e sensível do <i>M. tuberculosis</i> além de detectar resistência à rifampicina. A diversidade da apresentação clínica da doença interfere na avaliação e a comprovação por bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) é muitas vezes inexistente nos casos de TB infantil.
Chiang et al., 2015	Identificar as barreiras ao diagnóstico de TB infantil em Lima, Peru	-	O estudo externou que a TB infantil foi subdiagnosticada no Peru e os principais problemas citados que contribuem para tal cenário referem-se ao desconhecimento e o estigma entre a comunidade, as fragilidades na investigação dos contatos, acesso limitado aos testes diagnósticos, equipes inadequadamente treinadas e a escassez de profissionais de saúde.

Chiappini et al., 2016	Descrever as recomendações de um grupo de sociedades científicas sobre os sinais e sintomas sugestivos de TB pediátrica e a abordagem diagnóstica em crianças com suspeita de doença	TST; IGRAs; Cultura; Radiografia; Ressonância Magnética; Tomografia Computadorizada (TC)	A maioria dos diagnósticos de TB em crianças são realizados com base nos sintomas e não no rastreamento de casos, sendo que o acometimento pulmonar pode variar e os sintomas iniciais podem mimetizar algumas doenças respiratórias agudas comuns. A utilização do TST e imunológicos, como o IGRA, podem contribuir com o diagnóstico da TB pulmonar em crianças, entretanto por serem paucibacilares possui limitações. Na radiografia, a TB pulmonar está associada a um espectro variável de lesões que incluem consolidações pulmonares, doença linfonodal, com ou sem obstrução das vias aéreas, um padrão miliar, lesões cavitárias e derrame pleural. A ressonância magnética é a técnica de escolha para a obtenção de um estudo anatômico osteo-articular completo de todas as regiões do corpo nas crianças com suspeita de TB extrapulmonar. A TC é útil particularmente nos indivíduos com menos de 2 anos devido a apresentação do tímo que impede uma boa avaliação radiográfica.
Coelho Filho et al., 2011	Determinar a sensibilidade do sistema de escore proposto pelo Ministério da Saúde do Brasil em 2002 para o diagnóstico de crianças e adolescentes com suspeita de TB.	Sistema de escore; Radiografia de tórax; TST	O sistema de escore proposto pelo Ministério da Saúde apresenta elevada sensibilidade (99,3%) com um ponto de corte de 30 no Instituto Brasileiro para Investigação da TB. Porém, com esse ponto de corte, 30% dos indivíduos seriam tratados equivocadamente, o que reforça a importância da avaliação clínica. O exame radiológico permitiu observar que 59,2% dos pacientes apresentaram linfonomegalia hilar ou padrão miliar, seguidos de condensação ou infiltração. E pelo TST, 96,5% dos casos eram positivos. O estudo apontou, ainda, por meio dos prontuários médicos, que 79,1% dos pais ou responsáveis tinham/eram contato domiciliar de um caso índice com TB ativa.
Cruz; Velásquez, 2012	Discorrer sobre a fisiopatologia, quadro clínico, exames de imagem e diagnóstico da TB infantil	Baciloscopia (escarro espontâneo e induzido); Cultura (avaliações: Middlebrook 7H11 e Löwenstein-Jensen); TST; IGRA; NAATs	O diagnóstico da TB em crianças é a soma de alguns elementos, dentre os quais podemos citar o contato prévio com bacilíferos, TST sugestivo, radiografia de tórax sugestiva e achado microbiológico do bacilo, sendo de extrema importância a história clínica e exame físico completo. O método de cultura Middlebrook 7H11 é mais sensível que o Löwenstein-Jensen por detectar as colônias mais rapidamente. A principal desvantagem do PCR em crianças é o baixo número de bacilos nas amostras que pode resultar em falsos negativos e a técnica IGRA tem melhor sensibilidade diagnóstica de TB latente nessa população.
Djouahra; Ifticene; Boulahbal, 2017	Descrever e analisar as características e dificuldades do diagnóstico biológico da TB em crianças e encontrar uma estratégia para a melhoria dos resultados	Cultura de escarro	Nesse estudo, 3.150 amostras foram enviadas para cultura de escarro. Cerca de 11,02% das crianças com TB pulmonar e 5,17% com TB extrapulmonar foram diagnosticadas por meio do exame bacteriológico, o qual é um desafio, principalmente quando somado à dificuldade de obtenção de secreções respiratórias das crianças, amostras paucibacilares e baixa eficiência das técnicas bacteriológicas.
Elhassan et al., 2016	Avaliar os métodos utilizados para o diagnóstico de TB infantil no Sudão	TST; Coloração de Ziehl-Neelsen; Cultura em meio Löwenstein-Jensen (LJ); Amplificação por PCR;	Foram detectados casos positivos por meio do TST (43,7%), PCR (17,8%) e para as técnicas microscópicas de Auramina-rodamina (11,2%) e Ziehl-Neelsen (8,1%). O estudo mostrou que as técnicas microscópicas (Ziehl-Neelsen e auramina-rodamina) apesar de terem alta especificidade (98,8%), possuem baixa sensibilidade (43,8% e 56,3%, respectivamente) e não foram recomendadas pelo estudo. Apesar da porcentagem de casos detectados, o estudo destaca que demais pesquisas apontam o PCR como contribuinte para o diagnóstico de TB devido à rapidez, sensibilidade e especificidade. Todos os casos com cultura positiva reagiram positivamente também no TST (taxa de detecção de 100%), sendo recomendado o usado como triagem.

Graham, 2011	Revisar o uso e avaliar a abordagem de sistemas de escore e algoritmos empregados para o diagnóstico da TB em crianças.	Sistema de escores para o diagnóstico	O estudo relata que, diante das dificuldades para o diagnóstico da TB em crianças por serem paucibacilares, a clínica e as imagens radiológicas são bases para iniciar o tratamento. Os dados disponíveis, ainda que limitados, sugeriram que o uso de sistemas de escores podem ser úteis para o diagnóstico da TB infantil. Porém, há fragilidades na validação devido à falta de um padrão ouro para comparação entre eles e confirmação para os grupos mais vulneráveis, tais como as pessoas vivendo com HIV/aids, malnutridos e crianças com menos de 3 anos.
Gutiérrez-González et al., 2021	Avaliar o prontuário, características clínicas, presença de cepas de <i>M. tuberculosis</i> resistente a medicamentos, comorbidades e histórico de vacinação BCG para o diagnóstico em crianças.	Cultura de escarro Xpert MTB/ RIF; IGRA;	Os principais desafios observados residem na baixa sensibilidade e especificidade das técnicas de microbiologia nas crianças, menos de 40% nas crianças menores de 3 anos, tanto a sensibilidade quanto a especificidade. A cultura, nessa faixa etária, só detecta de 30 a 40% dos casos devido à dificuldade de obtenção de amostras e natureza paucibacilar. Os novos métodos que se baseiam em resposta imunológica podem ser afetados por diversos fatores e não distinguem a infecção ativa da TB latente, demonstrando que não há um biomarcador ideal para todos os casos em crianças. Assim, uma nova estratégia baseada no diagnóstico personalizado poderia ser usada para avaliar moléculas específicas produzidas pela resposta imune do hospedeiro e tomar decisões terapêuticas em crianças. A sensibilidade do Xpert MTB/RIF (63%) e do Xpert MTB/RIF Ultra (74%), aumenta para as amostras de aspirado gástrico e escarro induzido em 100% nas crianças entre 1 e 10 anos, contribuindo para a melhoria das taxas de detecção de TB nesta população. Identificou-se ainda uma sensibilidade do IGRA foi de aproximadamente 54% para menores de 3 anos.
Laniado-Laborín, 2015	Descrever algumas das estratégias e alternativas que existem atualmente para diagnóstico da TB e sua atuação em pacientes pediátricos.	Microscopia; Cultura; Xpert MTB/RIF; TST; IGRAS	A microscopia por LED é mais sensível que a microscopia convencional com a coloração de Ziehl-Neelsen. A sensibilidade das culturas em meio sólido é baixa e sistemas automatizados de cultura líquida melhoram o desempenho, mas em crianças, cujas amostras são geralmente paucibacilares, os resultados podem ter atrasos de 6 a 8 semanas. O Xpert MTB/RIF é recomendado em vez de microscopia, cultura e prova de sensibilidade aos fármacos como teste inicial em crianças com suspeita de TB associada ao HIV, também deve ser usado em vez de microscopia e cultura como teste inicial em todas as crianças com suspeita de TB.
Nicol; Zar, 2020	Destacar as limitações das atuais abordagens diagnósticas para TB em crianças; Revisar o papel dos ensaios de amplificação de ácidos nucleicos no diagnóstico de TB em crianças; Identificar os tipos de espécimes mais adequados para testes microbiológicos para TB em crianças; Identificar novos testes promissores em desenvolvimento ou em avaliação	Microscopia e cultura; NAATs; Xpert MTB/RIF	Características clínicas e achados radiológicos são frequentemente inespecíficos, mas ainda são bastante utilizados em conjunto com a confirmação microbiológica, a qual carece ainda de maior sensibilidade. Os algoritmos e abordagens de diagnóstico variam muito dependendo do nível de atendimento, disponibilidade de recursos e prevalência de TB. Testes moleculares podem correlacionar amostras não convencionais, para melhores resultados, mas ainda são precisos mais estudos.
Perez-Porcuna et al., 2012	Determinar novas estratégias para o diagnóstico precoce da TB infantil utilizando protocolo ambulatorial em crianças de 0 a 5 anos, com contato domiciliar recente de TB.	TST; Radiografia de tórax; Escarro induzido; Cultura (avaliações: Lowenstein-Jensen e PCR)	O estudo encontrou associação estatisticamente significativa entre a presença de culturas positivas em indivíduos com forte reação ao TST. A utilização de culturas líquidas para diagnóstico precoce em crianças de 0 a 5 anos de idade convivendo com casos de TB intradociliarmente permitiu o diagnóstico de 33% mais casos de TB com pouca ou nenhuma sintomatologia em comparação com o uso exclusivo do escore clínico. A baciloscopia de escarro não detectou nenhum dos casos. O estudo propõe algumas estratégias como o uso precoce do TST para menores de 5 anos com epidemiologia de contato positiva, a coleta de amostras para estudo microbiológicos através de aspirados nasofaríngeos por escarro induzido e preferência por meios de

			cultura líquidos aos sólidos, sendo que esta deverá ser indicada para todos os casos suspeitos de TB em crianças menores do que 5 anos.
Perez-Velez; Roya-Pabon; Marais, 2017	Fornecer uma abordagem pragmática de 4 etapas para diagnosticar TB intratorácica em crianças e demonstrar como a classificação de achados clínicos, radiológicos e laboratoriais em síndromes clínicas reconhecidas pode fornecer uma abordagem diagnóstica mais refinada, mesmo em ambientes com recursos limitados.	Radiografia de tórax; TC; Testes laboratoriais; TST; IGRA; Baciloscopia; NAATs; Cultura de escarro;	A radiografia é a primeira escolha para exame de imagem, apesar de não revelar a progressão da doença, a TC de tórax pode revelar achados consistentes com TB, mas é difícil avaliar sua relevância na ausência de sintomas. Como principais desafios, o TST e IGRAs requerem consideração de 2 a 10 semanas de janela de conversão e não diferenciam infecção de doença; testes atualmente disponíveis (NAATs; Xpert MTB/RIF Ultra® next generation e cultura) têm sensibilidade limitada para detectar resistência a rifampicina; coleta de espécimes para bacteriologia requerem amostragem seriada de coleta, pessoal treinado e instalações com controle de infecção do ar.
Pierre-Louis et al., 2021	Determinar se o ensaio Xpert MTB/RIF (Xpert) é um adjuvante útil à cultura para o rápido diagnóstico de TB usando aspirados de lavagem gástrica (GLAs) em crianças <5 anos	Baciloscopia; Cultura sólida e cultura líquida; Xpert MTB/RIF	O Xpert agrega valor ao diagnóstico de TB em conjunto com a cultura, fornecendo identificação rápida e específica de <i>M. tuberculosis</i> em aspirados gástricos, o qual deve ser integrado nas diretrizes para diagnosticar TB em crianças. Embora a sensibilidade do Xpert seja menor no aspirado gástrico em crianças do que em adultos, ele mantém a capacidade de identificar casos adicionais.
Rahman et al., 2012	Descrever os desafios no diagnóstico de TB em crianças em um país de baixa incidência, investigar quais sintomas e exames levaram ao diagnóstico, registrar o tempo desde o primeiro contato com o sistema de saúde até o início do tratamento.	TST; Radiografia de tórax; PCR; Baciloscopia de escarro; Cultura de escarro; TC; Ultrassonografia	O estudo destaca a natureza inespecífica da TB em crianças, ainda que as principais sintomatologias sejam febre, perda de peso, tosse e linfonodos aumentados. A combinação de um TST positivo, anormalidades na radiografia de tórax e quadro clínico sugestivo levaram a decisão de iniciar tratamento. 89% dos indivíduos da população de estudo tiveram amostras coletadas para exames microbiológicos, sendo que 60% foram positivos na cultura, mas apenas 29% foram positivos por PCR e 27% por microscopia. 10 pacientes realizaram TC e os resultados corroboraram para a suspeita de TB em oito indivíduos. O tempo médio de sete dias desde o contato com o sistema de saúde até o início do tratamento, possivelmente pela inclusão de centros pediátricos altamente especializados incluídos no estudo.
Reuter; Hughes; Furina, 2019	Descrever alguns dos desafios e controvérsias na TB pediátrica, incluindo a epidemiologia, o tratamento, o diagnóstico e a prevenção.	Exames de triagem; Escarro; Xpert MTB/RIF Ultra; Cultura de escarro	A triagem deve considerar o exame físico e os de imagem, sendo que a dificuldade de amostras respiratórias em crianças pode ser sugerir a coleta de escarro induzido ou aspirado gástrico, por exemplo. Deve-se priorizar como teste adicional Xpert MTB/RIF Ultra e cultura por serem os mais sensíveis, específicos e contribuírem com a detecção da resistência aos antibióticos. A confirmação bacteriológica nem sempre é possível e o tratamento empírico de algumas crianças com TB é necessário, mas existem riscos de sobre e subtratamento da doença.
Rossoni; Rossoni; Rodrigues, 2013	Revisar na literatura diversos escores propostos para o diagnóstico de TB pulmonar em crianças	Escore de avaliação	Os escores combinam a presença de contato com adulto bacilífero, TST positivo, sintomas sugestivos de TB e alterações radiológicas. A OMS recomenda que estes sistemas sejam inseridos como triagem, ainda que não tenha uma padronização dos critérios. O sistema de escore proposto pelo Ministério da Saúde possui um maior quantitativo de estudos de validação, sensibilidade e especificidade.



Roya-Pabon; Perez-Velez, 2016	Realizar uma abordagem sistemática sobre o diagnóstico da TB em crianças	Radiografia de tórax; TC; Ultrassonografia; TST; IGRA; Marcadores bioquímicos: ADA Baciloscopia; NAAT; Cultura de escarro; Teste de antígeno; Estudos histopatológicos e citopatológicos	A radiografia de tórax e exames laboratoriais em crianças são inespecíficos e não contribuem na confirmação do diagnóstico, apenas sugerem com inúmeras restrições. Entretanto, naquelas com síndrome clínica compatível com TB, os estudos microbiológicos devem sempre ser realizados, pois permitem a confirmação bacteriológica e o teste de suscetibilidade/resistência a antibióticos. NAATs podem detectar genes que conferem resistência a drogas. Estudos histopatológicos devem ser considerados em síndromes clínicas intratorácicas compatíveis com qualquer doença TB ou malignidade, especialmente quando os testes bacteriológicos não confirmam uma etiologia infecciosa.
Sant'Anna, 2012	Revisar na literatura aspectos do diagnóstico da TB pulmonar e extrapulmonar na infância e na adolescência.	Radiografia de tórax; TST; Baciloscopia de escarro.	Os achados radiográficos sugestivos de TB pulmonar em crianças referem-se a adenomegalias hilares e/ou paratraqueais; pneumonias de evolução lenta e infiltrado nodular difuso. Em adolescentes, verificou-se semelhança com o perfil identificado entre os adultos. A história de contato com adultos com TB é um elemento de grande sensibilidade diagnóstica na infância. O TST pode ser interpretado como sugestivo de TB quando a endureção cutânea for maior ou igual a 5mm em crianças não vacinadas com BCG, vacinadas há mais de 2 anos ou imunossuprimidas; e maior ou igual a 10mm em crianças vacinadas há menos de 2 anos. A baciloscopia é mais útil em adolescentes, pois nessa faixa etária é mais comum haver doentes bacilíferos. O diagnóstico de TB em crianças deve ser baseado a partir dos dados clínicos, radiológicos e epidemiológicos.
Shingadia, 2012	Revisar na literatura achados sobre métodos de diagnóstico para TB	Microscopia e Cultura; TST; Radiologia; NAATs IGRA	O estudo afirma que o IGRA não oferece melhora substancial na sensibilidade quando comparado ao TST, não distingue a forma latente da forma ativa, mas pode ser útil para excluir a PPD falso positiva. Os NAATs têm sido usados para detectar resistência à rifampicina e tem menos chance de contaminação cruzada. As radiografias apresentam frequentemente linfadenopatia hilar, TB miliar e alterações do parênquima pulmonar.
Silva et al., 2021	Fornecer aos profissionais de saúde as evidências mais atuais e úteis para o diagnóstico da TB no Brasil	Sistema de escores Cultura de escarro; Xpert MTB/RIF; TST	Crianças menores de 10 anos geralmente apresentam doença paucibacilar, assim, um pequeno número de casos apresenta o diagnóstico baseado em achados bacteriológicos. O sistema de escore para o diagnóstico nessa população foi adotado no Brasil, em 2002, para quando os resultados de testes bacteriológicos ou moleculares são negativos. Não depende de procedimentos de coleta de material para exame bacteriológico para estabelecer o diagnóstico, possui validação e com desempenho satisfatório. O TST indica infecção pelo <i>M. tuberculosis</i> com endureção acima de 5mm, mesmo nos pacientes vacinados com BCG ao nascer. Destacou-se também que a recente introdução de métodos de amplificação de ácidos nucleicos resultou em um aumento na taxa de confirmação de casos infantis. Em adolescentes, o diagnóstico pode ser feito pelo exame de escarro através de métodos bacteriológicos ou moleculares convencionais. A OMS recomenda o uso do Xpert Ultra, havendo boa perspectiva de utilização em casos paucibacilíferos.
Triasih, 2015	Abordar sobre o desenvolvimento na coleta de amostras respiratórias e testes de diagnóstico laboratorial de TB, com foco naqueles que foram avaliados em	TST; Microscópica de esfregaço; Cultura;	A coleta das amostras por indução de escarro e aspirado nasofaríngeo são seguras e mostrou um melhor rendimento na confirmação de TB pulmonar em crianças do que a lavagem gástrica, é importante o segmento com confirmação microbiológica em pacientes com HIV ou resistentes a medicamentos. A sensibilidade do MODS em amostras variadas (escarro e aspirado gástrico, por exemplo) foi maior quando

	crianças	Microscopic Observation Drug Susceptibility Assay (MODS); GeneXpert MTB/RIF; Urina Lipoarabinomannan (LAM)	comparada com o meio de cultura Lowenstein-Jensen (46% contra 38,9%) assim como o resultado demanda menor tempo (7 dias contra 32 dias). O GeneXpert MTB/RIF é uma ferramenta de diagnóstico promissora para identificar simultaneamente a M. tuberculosis e detectar a resistência à rifampicina. Possui ainda uma melhor sensibilidade para o diagnóstico da TB pulmonar em crianças quando comparado com a expectoração, mas permanece abaixo do ideal em relação à cultura. A detecção de lipoarabinomannan na urina tem baixa sensibilidade e especificidade, não sendo recomendado para o diagnóstico de TB pulmonar em crianças.
Venturini et al., 2015	Fornecer uma visão geral atualizada dos novos testes para diagnóstico de TB em crianças, suas vantagens potenciais em relação aos testes diagnósticos já disponíveis e suas limitações	TST; IGRAs; Cultura de escarro; NAATs; Xpert MTB/RIF; GenoType MTBDRplus	A cultura de escarro é considerada o melhor teste para detecção do M. tuberculosis, mas em crianças é limitado pela natureza paucibacilar da TB nessa população. O IGRA acompanhado de detecção de novas citocinas pode melhorar o rendimento do diagnóstico de TB latente em crianças. O Xpert MTB/RIF deve ser usado como teste diagnóstico inicial em grupos limitados de crianças (TB multirresistente ou TB associada ao HIV), pois alguns estudos analisados mostraram uma maior sensibilidade do teste nesses indivíduos, o que pode contribuir com o diagnóstico de TB e a detecção de resistência a medicamentos.

Legenda: ADA - Adenosina deaminase; IGRA - Ensaio de liberação de interferon; LAM - Lipoarabinomannan; MODS - Microscopic Observation Drug Susceptibility; NAATs - testes de amplificação de ácido nucléico; PCR - Reação em cadeia da polimerase; TC - Tomografia computadorizada; TST - teste tuberculínico. Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

#### 4. Discussão

Os estudos apontam sobre algumas limitações no diagnóstico da TB em crianças, dentre elas há a dificuldade em obter amostras de escarro, principalmente em indivíduos com menos de 5 anos por, geralmente, não conseguirem expectorar; a inespecificidade das manifestações clínicas iniciais que podem ser confundidas com outros quadros infecciosos ou até mesmo uma desnutrição e, muitas vezes, a suspeita de TB só ocorre nos casos de pneumonia que não apresenta melhora com o uso de antibióticos para microorganismos comuns (Chen et al., 2013; Chiappini et al., 2016; Cruz & Velásquez, 2012; Graham, 2011; Laniado-Laborin, 2015; Perez-Porcuna et al., 2012; Rahman et al., 2012; Rossoni; et al., 2013; Reuter; et al., 2019; Sant'Anna, 2012; Shingadia, 2012; Venturini et al., 2015).

A baixa sensibilidade e especificidade das técnicas microbiológicas tradicionais para essa faixa etária também foi amplamente exposta (Djouahra; et al., 2017; Graham, 2011; Gutierrez-Gonzalez et al., 2021; Perez-Porcuna et al., 2012; Pierre-Louis et al., 2021; Rahman et al., 2012; Reuter; et al., 2019; Silva et al., 2021; Shingadia, 2012). A cultura de escarro, por exemplo, do *Mycobacterium tuberculosis* em um adulto pode detectar 80% dos casos positivos, sendo este o padrão ouro para o diagnóstico, enquanto que a mesma técnica em crianças detecta de 30 a 40% dos casos (Gutierrez-Gonzalez et al., 2021).

Ademais, alguns exames usados para triagem, como o TST com forte reação (>10mm), quando associado com uma cultura positiva, independentemente da clínica ou dos achados radiológicos, apresentou 100% de sensibilidade (Elhassan et al., 2016; Perez-Porcuna et al., 2012). Perez-Porcuna e colaboradores (2012) recomendam, inclusive, o uso sistemático e precoce do TST para crianças menores de 5 anos que se caracterizam como contato de caso de TB ativa.

Para as culturas de escarro, diante da dificuldade de expectoração já destacada, as amostras são coletadas, na maioria dos casos, por lavado gástrico ou por escarro induzido e estão recomendadas independentemente da idade (Atehortua-Munoz et al., 2020; Perez-Porcuna et al., 2012). Entretanto, alguns estudos destacam que tais métodos são invasivos e que, atualmente, existem evidências de uma sensibilidade similar entre o aspirado nasofaríngeo e o escarro comparados ao lavado gástrico quando se utiliza como método diagnóstico o Xpert MTB/RIF (Djouahra; et al., 2017; Triasih, 2015; Venturini et al., 2015).

De modo complementar, alguns meios de cultura são apontados como mais sensíveis que outros (Middlebrook 7H11 e MODS em comparação com o Lowenstein-Jensen, por exemplo), logo, têm uma capacidade maior para detecção do patógeno (Cruz; Velásquez, 2012). Foi apontado ainda, uma sensibilidade maior para as culturas em meios líquidos que, quando comparadas com meio sólido apresentaram, além de maior taxa de positivos, uma diminuição no tempo de confirmação e a necessidade de uma única amostra (Laniado-Laborin, 2015; Perez-Porcuna et al., 2012; Pierre-Louis et al., 2021).

Cano e colaboradores (2017) apontaram em seu estudo uma baixa confirmação pela baciloscopia de escarro (35,7%) e uma cultura positiva em 65,8% dos casos de TB em crianças, sugerindo esse último como melhor escolha para teste diagnóstico. Ainda que este percentual para a cultura difere na literatura (Gutierrez-Gonzalez et al., 2021), bem como a baixa eficácia da baciloscopia devido à paucibacilaridade da TB nas crianças, podendo ser observada uma sensibilidade menor que 2% (Chen et al., 2013; Djouahra; et al., 2017; Perez-Porcuna et al., 2012; Pierre-Louis et al., 2021).

Essa complexidade de diagnóstico leva ao uso de sistemas de escores que combinam fatores epidemiológicos, imunológicos, clínicos e radiológicos. Entretanto, não existe um padrão para comparar os diferentes escores, considerando a não padronização entre estes, sendo o sistema preconizado pelo Ministério da Saúde o mais utilizado, sensível e específico (Graham, 2011; Perez-Porcuna et al., 2012; Rossoni; et al., 2013). A definição de alguns critérios como, por exemplo, quando considerar um TST reator/positivo não é padronizado, além disso, alguns sistemas, como o escore Stegen-Toledo, aparentemente identificam os casos mais óbvios (Graham, 2011; Rossoni; et al., 2013).

Porém, o fato dos escores analisarem a convivência da criança com casos de TB intradomicílio permitiu o diagnóstico de 33% mais casos de TB com pouca ou nenhuma sintomatologia (Perez-Porcuna et al., 2012). A importância da avaliação dos

contatos, é uma ação de controle e enfrentamento da TB essencial, considerando a elevada contagiosidade que um adulto bacilífero com TB pulmonar apresenta, o que faz dele um disseminador dessa patologia. Contudo, a identificação desses contatos precisa melhorar, uma vez que a investigação muitas vezes não acontece nem em um quarto dos casos (Coelho Filho et al., 2011; Cruz & Velásquez, 2012; Sant'Anna, 2012).

A radiografia se caracteriza como suporte na avaliação da TB pulmonar na população de modo geral e contribui com os sistemas de escores supracitados (Cano et al., 2017; Chen et al., 2013; Chiappini et al., 2016; Coelho Filho et al., 2011; Cruz & Velásquez, 2012; Graham, 2011; Perez-Porcuna et al., 2012; Perez-Velez; et al., 2017; Rahman et al., 2012; Roya-Pabon & Marais, 2017; Sant'Anna, 2012; Shingadia, 2012).

Os demais exames de imagem, tais como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética foram menos citados e avaliados. Chiappini e colaboradores (2016) abordam que em indivíduos com menos de 2 anos, estes exames contribuem para o diagnóstico de TB extrapulmonar, considerando a apresentação do timo e a obtenção de um estudo anatômico osteo-articular completo de todas as regiões do corpo nas crianças, respectivamente.

Os ensaios de liberação de interferon não apresentaram sensibilidade e especificidade maiores que a cultura de escarro ou o TST, mas foram apontados como eficazes para o diagnóstico de TB latente em crianças (Cruz & Velásquez, 2012; Venturini et al., 2015). Contrariamente, outros estudos apontaram que o IGRA não distingue a TB latente da forma ativa (Gutierrez-Gonzalez et al., 2021; Shingadia, 2012).

Diante disso, uma ferramenta diagnóstica é destacada e apontada como promissora por muitos autores, o GeneXpert MTB/RIF Ultra, um teste rápido em tempo real de reação em cadeia da polimerase que detecta o *Mycobacterium tuberculosis* e identifica mutações que conferem resistência à rifampicina (Atherton et al., 2019; Laniado-Laborin, 2015; Nicol; Zar, 2020; Perez-Velez; Roya-Pabon & Marais, 2017; Pierre-Louis et al., 2021; Reuter; et al., 2019; Triasih, 2015; Venturini et al., 2015). A cultura e o GeneXpert MTB/RIF são sinalizados como os mais sensíveis e específicos métodos diagnósticos para essa faixa etária da população, esse último devendo ser integrado nas diretrizes para diagnosticar TB infantil (Pierre-Louis et al., 2021).

Além dos problemas técnicos que foram observados nos materiais, Chiang e colaboradores (2015) externam haver um estigma acerca da TB em sua população de estudo e o desconhecimento, somado às fragilidades na investigação dos contatos, ao acesso limitado a testes diagnósticos e à deficiência de recursos humanos contribuem para a dificuldade e demora nesse diagnóstico.

## 5. Considerações Finais

À luz da literatura abordada, a presente revisão destaca que o diagnóstico da TB em crianças permanece um desafio devido aos vários fatores anteriormente expostos, seja a baixa sensibilidade dos testes diagnósticos mais comumente usados na população adulta que não têm a mesma eficácia na população de estudo ou pela dificuldade de se obter amostras nesses pacientes, por exemplo.

Na ausência de um padrão ouro para confirmação da doença nas crianças, especialmente os indivíduos menores de 10 anos, pois esses são mais frequentemente abacilíferos, o diagnóstico é essencialmente baseado como visto nos sistemas de escore: na compatibilidade clínica de sinais e sintomas, achados radiológicos sugestivos de TB, reação do TST e história clínica e exame físico que geralmente são realizados pelos serviços especializados, considerando a complexidade de elucidação diagnóstica e acompanhamento destes casos, uma vez que o subdiagnóstico pode interferir na qualidade de vida e conduta adequada.

Destaca-se, também, a importância de se identificar, através dos casos infantis, os contatos bacilíferos que possivelmente colaboraram para a infecção de TB nesses indivíduos. Esse rastreio pode, então, aumentar a detecção precoce, notificação e o tratamento dos doentes, objetivando a interrupção da cadeia de transmissão e, conseqüentemente, a diminuição

dos casos de TB na população em geral.

Este estudo possui como limitação a restrição do quantitativo de bases de dados utilizadas. E recomenda-se a continuidade da pesquisa e desenvolvimento para o aprimoramento e inovação para o diagnóstico de TB infantil, visando o enfrentamento e controle da doença.

## Agradecimentos

Ao Grupo de Estudos em Tuberculose (GET/UNIR) e ao Programa Institucional de Bolsas em Iniciação Científica (PIBIC/UNIR).

## Referências

- Anleu I. D. C., & Serratos J. R. V. (2012). Childhood tuberculosis. How to diagnose it? *Arch Argent Pediatr*, 110(2), 144-151.
- Atehortúa-Muñoz, S., Cardona-Moreno, A., Niño-Quiroga, L., Contreras-Ortiz, J., & Arango-Ferreira, C. (2020). Combined use of gastric aspirate and induced sputum increases the microbiological diagnosis of Tuberculosis in children. *Journal of Pediatric Infectious Diseases*, 15(5), 217-222.
- Atherton, R. R., Cresswell, F. V., Ellis, J., Kitaka, S. B., & Boulware, D. R. (2019). Xpert MTB/RIF Ultra for Tuberculosis Testing in Children: A Mini-Review and Commentary. *Frontiers in Pediatrics*, 7, 34.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. (2019). Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil*. Brasília: Ministério da Saúde.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2022). *Boletim Epidemiológico de Tuberculose*. Número Especial. Brasília.
- Cano A. P. G., Romaneli M. T. N., Pereira R. M., & Tresoldi A. T. (2017). Tuberculose em pacientes pediátricos: como tem sido feito o diagnóstico? *Rev. Paul. Pediátrica*, 35(2), 165-170.
- Chen S. C., Chen K. L., Chen K. H., Chien S. T., & Chen K. T. (2013). Updated diagnosis and treatment of childhood tuberculosis. *World Journal of Pediatrics*, 9(1), 9-16.
- Chiang S. S., Roche S., Contreras C., Alarcon V., Del Castillo H., Becerra M. C., & Lecca L. (2015). Barriers to the diagnosis of childhood tuberculosis: a qualitative study. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 19(10), 1144-1152.
- Chiappini, E., Lo Vecchio, A., Garazzino, S., Marseglia, G. L., Bernardi, F., Castagnola, E., Tomà, P., Cirillo, D., Russo, C., Gabiano, C., Ciofi, D., Losurdo, G., Bocchino, M., Tortoli, E., Tadolini, M., Villani, A., Guarino, A., & Esposito, S. (2016). Recommendations for the diagnosis of pediatric tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 35, 1-18.
- Coelho Filho, J. C., Caribé, M. A., Caldas, S. C. C., & Martins Netto, E. (2011). A tuberculose na infância e na adolescência é difícil de diagnosticar? *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 37(3), 288-293.
- Djouahra, A. M., Ifticene, M., Yala, D., & Boulahbal, F. (2017). The difficulties of childhood tuberculosis diagnosis. *Biomedical and Biotechnology Research Journal*, 1(1), 55-58.
- Elhassan, M. M., Elmekki, M. A., Osman, A. L., & Hamid, M. E. (2016). Challenges in diagnosing tuberculosis in children: a comparative study from Sudan. *International Journal of Infectious Diseases*, 43, 25-29.
- Graham, S. M. (2011). The use of Diagnostic Systems for Tuberculosis in Children. *Indian Journal of Pediatrics*, 78(3), 334-339.
- Gutierrez-Gonzalez, L. H., Juarez, E., Carranza, C., Carreto-Binaghi, L. E., Alexandre, A., Cabello-Gutierrez, C., & Gonzalez, Y. (2021). Immunological Aspects of Diagnosis and Management of Childhood Tuberculosis. *Infection and Drug Resistance*, 14, 929-946.
- Khan, K. S., Kunz, R., Kleijnen, J., & Antes, G. (2003). Systematic Reviews to Support Evidence-Based Medicina: How to review and apply findings of healthcare research. *Royal Society of Medicine Press Ltd.*, Londres, 2003.
- Laniado-Laborin, R. (2015). Alternativas Actuales para la Confirmación Diagnóstica de Tuberculosis en Pacientes Pediátricos. *Neumología Pediátrica*, 10(4), 174-178.
- Mendes, E. V. (2015). *As redes de atenção à saúde*. (2ª Ed.): Organização Panamericana de Saúde.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*, 6, 7.

- Nicol, M. P., & Zar, H. J. (2020). Advances in the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in Children. *Pediatr Respir Rev.*, 36, 52-56.
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5, 210.
- Perez-Porcuna, T. M., Ascaso, C., Ogusku, M. M., Abellana, R., Malheiro, A., Quinco P., Antunes, I., Monte, R., Tavares, M., Garrido, M., Buhner-Sékula, S., & Martinez-Espinosa, E. (2012). Evaluation of New Strategies for the Diagnosis of Tuberculosis Among Pediatric Contacts of Tuberculosis Patients. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 31(9), 141-146.
- Perez-Velez, C. M., Roya-Pabon, C. L., & Marais, B. J. (2017). A systematic approach to diagnosing intra-thoracic tuberculosis in children. *Journal of Infection*, 74, 74-83.
- Pierre-Louis, M. H., Rouzier, V., Rivera, V., Systrom, H. K., Julma, P., Jean, E., Francois, L. C., Pape, J. W., Ocheretina, O., & Wright, P. F. (2021). Diagnosis of Tuberculosis Using Gastric Aspirates in Pediatric Patients in Haiti. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 10(1), 22-26.
- Rahman, N., Pedersen, K. K., Rosenfeldt, V., & Johansen I. S. (2012). Challenges in diagnosing tuberculosis in children. *Danish Medical Journal*, 59, 7.
- Reuter, A., Hughes, J., Furin, J. (2019). Challenges and controversies in childhood tuberculosis. *Lancet*, 394(10202), 967-978.
- Rossoni, A. M. O., Rossoni, M. D., & Rodrigues, C. O. (2013). Critérios de Pontuação para Diagnóstico de Tuberculose em Crianças. *Pulmão RJ*, 22(3), 65-69.
- Roya-Pabon, C. L., & Perez-Velez, C. M. (2016). Tuberculosis exposure, infection and disease in children: a systematic diagnostic approach. *Pneumonia*, 8, 23.
- Sant'Anna, C. C. (2012). Diagnóstico da Tuberculose na Infância e na Adolescência. *Pulmão RJ*, 21(1), 60-64.
- Shingadia, D. (2012). The diagnosis of Tuberculosis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 31(3), 302-305.
- Silva D. R., Rabahi M. F., Sant'Anna C. C., Silva-Junior J. L. R., Capone D., Bombarda S., Mirando S. S., Rocha J. L., Dalcolmo M. M. P., Rick M. F., Santos A. P., Dalcin P. T. R., Galvão T. S., & Mello F. C. Q. (2021). Consenso sobre o diagnóstico da tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 47(2), 1-13.
- Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). *Tratado de Pediatria*: 2 volumes. (4a ed.), Manole, 2017.
- Souza, M. T., Silva, M. D. & Carvalho, R. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, 8(1), 102-106.
- Triasih, R. (2015). Newer diagnostic tests for pulmonary tuberculosis in children. *Indian Journal of Pediatrics*, 82(9), 827-832.
- Venturini, E., Remaschi, G., Berti, E., Montagnani, C., Galli, L., Martino, M., & Chiappini, E. (2015). What steps do we need to take to improve diagnosis of tuberculosis in children. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 13(7), 1-16.
- World Health Organization. *Global tuberculosis report 2020*. Geneva. WHO; 2020.
- Xavier, J. N., Francisco, A. N. A., & Orfão, N. H. (2021). Análise espacial da tuberculose infantil em um município da Amazônia Brasileira. *Revista Científica da Faculdade Unimed*, 2, 19-35.