

ERIKA MARIA RIEBISCH DE FIGUEIREDO

ADENOPATIA CERVICAL TUBERCULOSA EM CRIANÇAS.
Aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará como requisito para obtenção do grau de Mestre em Medicina Tropical.

Orientador: Prof. Dr. Manuel Ayres

Belém
1998

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
Núcleo de Medicina Tropical
BIBLIOTECA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ

NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL

Erika Maria Riebisch de Figueiredo

**ADENOPATIA CERVICAL TUBERCULOSA EM CRIANÇAS.
Aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais.**

1998

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
Núcleo de Medicina Tropical
BIBLIOTECA

ERIKA MARIA RIEBISCH DE FIGUEIREDO

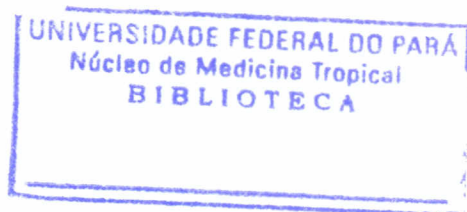
**ADENOPATIA CERVICAL TUBERCULOSA EM CRIANÇAS -
Aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais.**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-
Graduação do Núcleo de Medicina Tropical
da Universidade Federal do Pará como
requisito para obtenção do grau de Mestre
em Medicina Tropical.

Orientador: Prof. Dr. Manuel Ayres

Belém

1998



616.99546
F475 a
D15

Nenhum pássaro voa alto demais se
voar com suas próprias asas.

William Blake

de Mestre
Federal de
Aracaju

À minha família pelo apoio recebido durante a realização do Curso de Mestrado.

Lista:
1º exame
2º exame
3º exame

Julgado

Conceito

FOLHA DE APROVAÇÃO

ERIKA MARIA RIEBISCH DE FIGUEIREDO

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do grau de Mestre no Curso de Pós-graduação em Medicina Tropical, da Universidade Federal do Pará, em 22 de março de 1998, orientada pelo Prof. Dr. Manuel Ayres.

Banca:

1º examinador: _____

2º examinador: _____

3º examinador: _____

Julgado em: ____/____/____

Conceito: _____

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Manuel Ayres pela orientação recebida durante a confecção desta dissertação e sobretudo pelo muito que me ensinou sobre a vida.

Esta dissertação é o resultado do esforço conjunto de instituições e pessoas que buscam o conhecimento através da ciência, às quais expresso meus sinceros agradecimentos.

Ao Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará.

Aos coordenadores, docentes e funcionários do Curso de Mestrado em Medicina Tropical, em especial à Dra. Ermelinda Moutinho da Cruz, pela amizade e valiosa colaboração durante a redação desta dissertação.

Ao Dr. Clodoaldo Beckman, pela orientação sobre metodologia científica.

À Universidade do Estado do Pará, pela liberação das atividades profissionais e pelo fornecimento da bolsa de estudos.

Ao Hospital Ofir Loiola, na pessoa dos seus diretores Jorge Alberto Langbeck Ohana e Arnaldo Gama da Rocha, e à Dra. Elza Maria Ferreira Oliveira, Chefe da Clínica Pediátrica, pelo apoio recebido durante a realização deste curso.

Aos funcionários do Ambulatório, Laboratório e Serviço de Radiologia do Hospital Ofir Loiola que gentilmente colaboraram no atendimento aos pacientes e na realização de exames laboratoriais e radiológicos.

Ao Prof. Raimundo Nonato Queiróz de Leão, pela ajuda durante a elaboração deste trabalho.

Aos cirurgiões pediátricos Dr. Victor Nelson Alcocer, Manoel Eduardo Amoras Gonçalves e Ronaldo José Alves da Silva, pela colaboração na realização de biópsias ganglionares.

Às bibliotecárias Noêmia do Socorro G. Maués, Jovenila Gomes Lima e especialmente a Vânia Barbosa da C. Araújo, pela orientação na elaboração das referências bibliográficas.

Ao Instituto Evandro Chagas, representado pelo seu diretor Dr. Jorge F.S. Travassos da Rosa, assim como aos pesquisadores e funcionários desta instituição, pela acolhida e ensinamentos ministrados durante o curso de Mestrado.

Ao Serviço de Bacteriologia do Instituto Evandro Chagas representado pela Dra. Zéa Constante Lins Laison, pelo estímulo recebido.

À Dra. Maria Luiza Lopes, pela imprescindível colaboração na realização e interpretação dos exames bacteriológicos.

Ao Dr. Mario Moraes pelo auxílio na realização dos exames anátomo-patológicos.

À Dra. Rita Uchôa da Silva pela contribuição na confecção dos slides.

À Dra. Ana Maria Revorêdo da Silva Ventura, pela ajuda na elaboração do Abstract.

À Secretaria de Estado de Saúde Pública do Pará, em especial aos funcionários do Departamento de Pneumologia Sanitária, representados pelo Dr. Almir da Fonseca Marinho, pela colaboração na obtenção de dados estatísticos e fornecimento de medicamentos.

À Dra. Maria Conceição Oliveira Costa, por sua determinação em ajudar.

Ao Daniel Ayres, pela colaboração na área de computação gráfica.

Ao Dr. José Maria de Azevedo Barbosa, pelo auxílio na correção ortográfica.

À Sra. Iza Ayres, pelo carinho recebido.

Aos colegas de Mestrado, Ana Maria, Ana Yecê, Eliete, Judith, Nagib, Paulo e Vânia, pelo incentivo e solidariedade.

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO

1.1 HISTÓRIA

1.2 A TUBERCOSE

1.3 A TUBERCOSE

1.4 A TUBERCOSE

1.5 A TUBERCOSE

1.6 A TUBERCOSE

1.7 TUBERCULOSE

1.7.1 Conceitos

1.8 JUSTIFICAÇÃO

1.9 OBJETIVOS

1.9.1 Geral

1.9.2 Específicos

2 CASOS

2.1 AMOBI

2.2 ARPA

SUMÁRIO

Página

2.3	CRITÉRIOS	
2.4	PROTOS	
2.5	AVALIAR	
2.6	LISTA DE FIGURAS	xi
2.7	LISTA DE TABELAS	xii
2.7.1	LISTA DE ABREVIATURAS	xiv
2.7.2	RESUMO	xv
2.7.3	ABSTRACT	xvi
1	INTRODUÇÃO	1
1.1	HISTÓRICO	1
1.2	A TUBERCULOSE NO MUNDO	5
1.3	A TUBERCULOSE NO BRASIL	7
1.4	A TUBERCULOSE NO PARÁ	9
1.5	A TUBERCULOSE E A AIDS	10
1.6	A TUBERCULOSE E AS CEPAS MULTIDROGA-RESISTENTES	11
1.7	TUBERCULOSE NA INFÂNCIA.....	13
1.7.1	Considerações sobre tuberculose ganglionar	14
1.8	JUSTIFICATIVA	41
1.9	OBJETIVOS	42
1.9.1	Geral.....	42
1.9.2	Específicos	42
2	CASUÍSTICA E MÉTODOS	43
2.1	AMOSTRA.....	43
2.2	ÁREA DE ESTUDO.....	43

2.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	44
2.4	PROTOCOLO SOBRE ADENOPATIA CERVICAL NA INFÂNCIA.....	44
2.5	AVALIAÇÃO DA FAIXA ETÁRIA.....	45
2.6	AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL.....	46
2.7	EXAMES COMPLEMENTARES.....	47
2.7.1	Procedimentos utilizados para colheita de material ganglionar.....	47
2.7.2	Métodos de diagnóstico para Tuberculose.....	48
2.7.3	Exames solicitados para o diagnóstico diferencial de adenopatias...52	
2.8	CRITÉRIOS UTILIZADOS PARA O DIAGNÓSTICO DE ADENOPATIA CERVICAL TUBERCULOSA.....	54
2.9	CONDUTA TERAPÊUTICA.....	54
2.9.1	Específica para tuberculose.....	54
2.9.2	Inespecífica para tuberculose.....	55
2.10	CRITÉRIOS DE CURA.....	56
2.11	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	56
3	RESULTADOS.....	58
3.1	INCIDÊNCIA E RISCO RELATIVO.....	58
3.2	DISTRIBUIÇÃO ETÁRIA.....	61
3.3	DISTRIBUIÇÃO POR SEXO.....	62
3.4	DISTRIBUIÇÃO QUANTO AO ESTADO NUTRICIONAL.....	64
3.5	DISTRIBUIÇÃO QUANTO À FONTE DE INFECÇÃO.....	65
3.6	DURAÇÃO DOS SINTOMAS.....	67
3.7	DISTRIBUIÇÃO QUANTO À FORMA DE APRESENTAÇÃO CLÍNICA.....	68

3.8	DISTRIBUIÇÃO QUANTO AO COMPROMETIMENTO DAS CADEIAS GANGLIONARES.....	70
3.9	CARACTERÍSTICAS DOS LINFONODOS	71
3.10	REAÇÃO TUBERCULÍNICA (PPD).....	71
3.11	EXAMES BACTERIOLÓGICOS	73
3.12	EXAME HISTOPATOLÓGICO	75
3.13	RADIOGRAFIA DE TÓRAX.....	76
3.14	PROCEDIMENTOS DIAGNÓSTICOS	77
3.15	RESPOSTA TERAPÊUTICA.....	78
4	DISCUSSÃO	79
5	CONCLUSÕES	103
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	106
	ANEXO.....	119

LISTA DE FIGURAS

Página

Figura 1	Distribuição das adenopatias cervicais na infância segundo a faixa etária, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.	62
Figura 2	Distribuição por sexo das adenopatias cervicais tuberculosa e de outras etiologias, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.	63
Figura 3	Estado nutricional de crianças com adenopatia cervical tuberculosa e de outras etiologias, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.	65
Figura 4	Diagrama da coorte de crianças com adenopatia cervical tuberculosa e de outras etiologias, segundo a exposição à fonte tuberculosa, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996. ...	66
Figura 5	Adenopatias cervicais de origem tuberculosa e de outras etiologias em crianças, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.	68
Figura 6	Cadeias ganglionares comprometidas nas adenopatias cervicais tuberculosa e de outras etiologias em crianças, na área metropolitana de Belém/ PA – 1995/1996.	71
Figura 7	Reação tuberculínica em crianças com adenopatia tuberculosa, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.	73
Figura 8	Exames bacteriológicos realizados em crianças com adenopatia tuberculosa, na área metropolitana de Belém/PA - 1995/1996. ...	74
Figura 9	Cultura para BAAR e histopatológico em crianças com adenopatia cervical tuberculosa, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.	76
Figura 10	Métodos utilizados para o diagnóstico de tuberculose ganglionar em crianças, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996. .	77

LISTA DE TABELAS

Página

Tabela 1	Incidência e risco relativo (RR) de adenopatias cervicais na infância, inespecíficas e específicas, na área metropolitana de Belém/Pa – 1995/1996	60
Tabela 2	Incidência e risco relativo (RR) de casos de adenopatias cervicais na infância, inespecíficas e tuberculosa, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996	60
Tabela 3	Incidência e risco relativo (RR) de casos de adenopatias cervicais específicas na infância, tuberculosa e por outras etiologias, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996	60
Tabela 4	Incidência e risco relativo (RR) de casos de adenopatias cervicais específicas na infância, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996	61
Tabela 5	Distribuição etária das adenopatias cervicais na infância, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.....	61
Tabela 6	Distribuição por sexo das adenopatias cervicais na infância, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.	63
Tabela 7	Distribuição das adenopatias cervicais tuberculosa e por outras etiologias, segundo o sexo, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.	63
Tabela 8	Distribuição das adenopatias cervicais tuberculosa e de outras etiologias segundo o estado nutricional, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.	64
Tabela 9	Relação entre exposição à fonte de infecção tuberculosa e a presença de adenopatia cervical tuberculosa e de outras etiologias em crianças, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.	66
Tabela 10	Distribuição das adenopatias cervicais tuberculosa e de outras etiologias segundo a duração dos sintomas, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.....	67
Tabela 11	Distribuição das adenopatias cervicais tuberculosa e de outras etiologias segundo a apresentação clínica em crianças, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.....	69
Tabela 12	Análise comparativa entre abscesso flutuante com febre e abscesso frio em crianças com adenopatia cervical tuberculosa e de outras etiologias, na área metropolitana de Belém/Pa – 1995/1996.	69
Tabela 13	Distribuição das adenopatias cervicais tuberculosa e de outras etiologias segundo o comprometimento das cadeias ganglionares, na área metropolitana de Belém/PA - 1995/1996.	70

Tabela 14	Análise do comprometimento cervical isolado e generalizado em crianças com adenopatia, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.....	70
Tabela 15	Reação tuberculínica nas crianças portadoras de adenopatia cervical tuberculosa e de outras etiologias, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.....	72
Tabela 16	Reação tuberculínica em crianças com adenopatia cervical tuberculosa, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996...73	73
Tabela 17	Exames bacteriológicos em crianças com adenopatia cervical tuberculosa, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996...74	74
Tabela 18	Exame histopatológico em crianças com adenopatia cervical tuberculosa, na área metropolitana de Belém, Pará – 1995/1996.	75
Tabela 19	Análise comparativa entre a cultura e o exame histopatológico em crianças com adenopatia cervical tuberculosa, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.....	75
Tabela 20	Comprometimento pulmonar em crianças com adenopatia cervical tuberculosa, na área metropolitana de Belém/PA - 1995/1996.....	76
Tabela 21	Procedimentos utilizados para o diagnóstico de adenopatia cervical tuberculosa em crianças, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.....	77
Tabela 22	Resposta terapêutica observada em crianças com adenopatia cervical tuberculosa, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.....	78

LISTA DE ABREVIATURAS

a.C	Antes de Cristo
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
BAAR	Bacilo álcool ácido resistente
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin.
BK	Bacilo de Koch
EUA	Estados Unidos da América
fi	Frequência
HIV	Vírus da Imunodeficiência Adquirida
M. tuberculosis	Mycobacterium tuberculosis
M. bovis	Mycobacterium bovis
NIS	Núcleo de Informação em Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
PPD	Derivado Proteico Purificado.
RAI	Risco Anual de Infecção
SESPA	Secretaria de Estado de Saúde Pública do Pará
TU	Unidades de Tuberculina

RESUMO

A tuberculose constitui um sério problema de saúde pública, sendo o *M.tuberculosis* o principal agente da doença no Brasil. Entre as formas extrapulmonares, a ganglionar periférica é uma das mais frequentes na infância, apesar de pouco estudada. Com o objetivo de avaliar a incidência e conhecer os aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais da tuberculose ganglionar foram atendidas no ambulatório do Hospital Ofir Loiola, no período de janeiro de 1995 a dezembro de 1996, 73 crianças entre 0-14 anos, de ambos os sexos, portadoras de linfadenopatia cervical. A amostra foi dividida em dois grupos: o primeiro constituído por 61 crianças com adenopatias de outras etiologias e o segundo formado por 12 pacientes com etiologia tuberculosa. Nesse período, para as adenopatias tuberculosas, a taxa anual de incidência na área metropolitana de Belém, por 100 mil habitantes, foi de 1,03 e para o grupo de outras etiologias a incidência foi de 4,27 e 6,15, para os anos de 1995 e 1996, respectivamente. Verificou-se que a maioria das adenopatias na infância foram inespecíficas (64,4%), entretanto, quando consideradas somente as de etiologia conhecida, o risco relativo de ser tuberculose foi de 1,17. A análise comparativa entre os dois grupos não revelou diferença estatisticamente significativa no que tange à faixa etária, sexo, estado nutricional, apresentação clínica inicial, cadeias ganglionares comprometidas e características dos linfonodos. Em ambos foi observado maior incidência em pré-escolares e no sexo masculino. O comprometimento do estado nutricional pode ter contribuído para o aumento da morbidade em 41,7% dos casos de tuberculose. A presença de massa cervical constituiu a queixa principal nos dois grupos embora durante o exame tenha sido constatado comprometimento ganglionar generalizado em 75,1% das crianças com adenopatia tuberculosa. Quanto à duração dos sintomas, os casos de adenopatia tuberculosa foram atendidos à partir do primeiro mês de doença e tiveram como manifestação clínica abscesso frio em 25% dos casos. A fonte de infecção foi identificada em 1/3 dos pacientes. A reação tuberculínica com leitura ≥ 10 mm foi positiva em 63,6% das crianças tuberculosas. Entre os exames bacteriológicos realizados, a cultura constituiu o elemento fundamental para o diagnóstico de tuberculose, obtendo-se 100% de positividade nos exames realizados; a baciloscopia foi de menor importância. O exame histopatológico com lesão granulomatosa compatível com tuberculose foi observado em 88,9% dos casos. O comprometimento pulmonar associado esteve presente em 27,3% das crianças tuberculosas. A resposta à terapêutica com esquema padronizado pelo Ministério da Saúde foi satisfatória, não tendo sido observados efeitos colaterais aos medicamentos utilizados.

ABSTRACT

Tuberculosis remains a serious public health problem, and in Brazil, the principal agent for this disease is the *Mycobacterium tuberculosis*. In infancy, among extrapulmonary forms, one of the most frequent and less studied is that involves the superficial lymph nodes. In order to determine the incidence and to know the epidemiologic, clinical and laboratory features of lymph nodes tuberculosis, between January, 1995 to December, 1996, in the attendance outpatient unit of Hospital Ofir Loiola, it was enrolled 73 children from both sexes, aged 0 to 14 years, with enlargement of the cervical lymph nodes. The sample was divided in 2 groups: in the first group, it was located 61 patients with adenopathy from etiologies other than tuberculosis, while 12 patients with cervical tuberculosis adenopathy took part in the second group. In this study, concerning tuberculosis adenopathy, for one hundred thousand inhabitants, in the metropolitan area of Belem, it was observed an year rate incidence of 1.03. Regarding adenopathy from other etiologies, the incidence was 4.27 and 6.15, in 1995 and 1996, respectively. The great majority of childhood adenopathy (64.4%) was nonspecific, although, when it was considered just those of known etiology, the relative risk of being tuberculosis was 1.17. In both groups, the greatest incidence of cervical adenopathy was observed among preschool male children. However, when it was made a comparative analysis between the groups, there were no statistic significative differences toward age, sex, nutritional status, clinical symptom onset, type and characteristics of the affected lymph nodes. Disturbance in the nutritional status may have played a role to enhance the morbidity in 41.7% of the tuberculosis cases. The evidence of a cervical mass was the main symptom in the 2 studied groups, though, 75.1% of children with lymph node tuberculosis also had a general involvement of other lymph nodes chains. All children with cervical lymph node enlargement, which proved later to be of tuberculosis etiology had at least one month of illness course, and in such circumstances, a cold abscess represented the main symptom in 25% of them. It was possible to identify the source of infection in 1/3 of patients. Among children with tuberculosis, 63.6% had a positive tuberculin skin test, with a reaction ≥ 10 mm. Considering all bacteriologic procedures performed, culture turned to be the main element to tuberculosis diagnosis, with 100% positive results; while baciloscopia had little importance. Histopatologic exams showed granulomatosis lesions suggesting tuberculosis, in 88.9% of the sample. Concomitant pulmonary involvement was observed in 27.3% of children with lymph node tuberculosis. A good therapeutic response was seen using the pattern scheme adopted by Health Ministry, without adverse reactions.

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença infecciosa, de evolução crônica, que pode acometer o ser humano e animais. Na espécie humana, o *M. tuberculosis* constitui o principal agente da doença no Brasil (Hijjar, 1994). Apresenta distribuição mundial e pode incidir em qualquer faixa etária, sendo observada estreita relação com as condições sócio-econômicas da população e com o grau de imunidade do hospedeiro (Campos, 1996).

A doença que parecia estar em vias de extinção nos países desenvolvidos, atualmente, por uma série de fatores entre os quais o advento da AIDS, o uso abusivo de drogas ilícitas e o empobrecimento da população, voltou a ser considerada um problema de saúde emergencial a nível mundial (Raviglione *et al.*, 1995).

Conhecer a doença para poder identificar e tratar os pacientes é o único modo de impedir que a tuberculose atinja proporções alarmantes e se torne novamente um dos grandes flagelos da humanidade.

1.1 HISTÓRICO

A tuberculose, também denominada tísica, consunção e peste branca, é conhecida desde os tempos remotos. Foi citada num dos primeiros trabalhos médicos, no terceiro milênio a.C., pelo chinês Huang Ti Nei-Ching (Schreiber & Mathys, 1987). Sinais de doença tuberculosa foram encontrados por Grafton Elliot Smith e Marc Armand Ruffer na coluna vertebral de múmias egípcias com idade aproximada de três mil anos (Schreiber & Mathys, 1987).

Ainda antes da era Cristã, 485-425 a.C., Herodotus descreveu a sintomatologia da tuberculose (Schreiber & Mathys, 1987) e Hipócrates, o chamado "pai da medicina", deu-lhe a denominação de *phthisis*, ou seja, gasto, consumido (Campos, 1996). Foi causa de epidemias na Europa nos séculos XVII, XVIII e XIX, disseminando-se pelo mundo inteiro. Sua introdução nas Américas parece ter ocorrido no período das grandes navegações (Garcia, 1987).

Embora a transmissão da tuberculose pela expectoração de indivíduos doentes seja referida em textos cuneiformes (Schreiber & Mathys, 1987), até meados do século XIX predominou a concepção de que a tuberculose era transmitida através de gases, chamados miasmas, eliminados pelos doentes. Em 1865, Villemin demonstrou experimentalmente a transmissão por via aérea ao reproduzir a doença em cobaias expostas a pacientes tuberculosos (Fiuza de Melo & Afiune, 1993b).

A natureza infecciosa da doença foi comprovada por Robert Koch em 1882, ao identificar e descrever o agente etiológico da tuberculose, além de conseguir cultivá-lo e reproduzir a doença em animais (Fiuza de Melo & Afiune, 1993b; Brolio & Lima Filho, 1991). Os critérios utilizados para afirmar ser o *M. tuberculosis* o microorganismo responsável pela tuberculose baseiam-se nos Postulados de Koch, abaixo descritos:

- a) mesmo parasito deve encontrar-se em todos os casos da doença;
- b) ele não deve ocorrer em qualquer outra enfermidade por acaso, nem como parasito não patogênico;

- c) deve ser possível cultivá-lo ou isolá-lo inteiramente, mantendo-o em cultura pura;
- d) deve ser possível reproduzir com essa cultura a doença em animais de laboratório;
- e) ele deve reaparecer no animal inoculado.

Escherich, von Pirquet, Mantoux, Mandel e Moro desenvolveram a reação cutânea tuberculínica, permitindo a identificação de indivíduos infectados antes que manifestassem os sintomas de tuberculose (Garcia, 1987).

Com a descoberta dos raios X por Wilhelm Konrad Röntgen em 1895, o diagnóstico da tuberculose obteve um grande avanço. Muito importante foi a contribuição do brasileiro Manoel de Abreu, inventor da roentgenfotografia, também conhecida como Abreugrafia e usada durante muito tempo como método de triagem para a descoberta de focos inaparentes, permitindo o tratamento precoce dos doentes tuberculosos (Borges, 1993).

Em 1921 os cientistas franceses Calmette e Guérin conseguiram produzir a vacina contra tuberculose, utilizando uma cepa do bacilo bovino inativada através de passagens sucessivas em meio de cultura. Esta cepa foi chamada BCG (bacilo de Calmette e Guérin) e a vacina recebeu o mesmo nome, em reconhecimento aos seus descobridores (Martins & Souza, 1985).

Apesar de amplamente conhecida e estudada, a tuberculose até a década de quarenta deste século expressava-se por elevada mortalidade. Estudos realizados na era pré-quimioterápica em pacientes bacilíferos, não tratados, demonstraram que dois anos após o diagnóstico 50% chegaram ao

óbito, 25% tornavam-se crônicos ativos e 25% evoluíam para a cura espontânea (Secretaria..., 1992)

Na tentativa de combater a doença, diversas propostas terapêuticas foram utilizadas, desde medidas simples como o uso de chás caseiros, caminhadas ao ar livre, repouso absoluto no leito, banhos com água morna, isolamento do doente em sanatórios com cuidados higieno-dietéticos, até medidas mais agressivas como a indução de pneumotórax visando colapso pulmonar e procedimentos cirúrgicos como a toracoplastia, lobectomias ou pneumectomias, nem sempre com resultados satisfatórios (Secretaria..., 1992; Fiuza de Melo & Afiune, 1993a).

O início da era quimioterápica deu-se em 1944, quando Selman A. Waksman utilizou a estreptomicina para o tratamento da tuberculose (Secretaria..., 1992). Novas drogas foram sendo descobertas e incluídas no arsenal terapêutico da tuberculose, tais como o ácido-para-amino-salicílico em 1946, a isoniazida, descrita em 1912 porém cuja ação sobre o BK só foi reconhecida em 1952 e a rifampicina, em 1957. Somente após a introdução do tratamento quimioterápico é que realmente houve uma diminuição drástica nas taxas de mortalidade (Secretaria..., 1992; Fiuza de Melo & Afiune, 1993a).

Com a introdução da vacina BCG e sua associação à quimioprofilaxia, pensou-se que pudesse haver marcada influência sobre a situação epidemiológica das comunidades atingidas pela tuberculose. Era esperado que essa vacina fosse capaz de prevenir o desenvolvimento de novos casos nos vacinados e romper a cadeia epidemiológica de transmissão, evitando assim o aparecimento da doença nos não vacinados. Entretanto,

observações realizadas num período de 18 anos demonstraram que a vacina BCG não teve influência substancial sobre a cadeia de transmissão da tuberculose, principalmente em zonas de alto risco de infecção (Martins, 1985).

Em países industrializados a tuberculose encontrava-se em constante declínio até 1985, quando começou a ser observado um aumento no número de casos, acima dos níveis estimados. O aparecimento e disseminação do HIV por todo o mundo associado à detecção de cepas de *M. tuberculosis* resistentes a múltiplas drogas, contribuiu para o ressurgimento da tuberculose, principalmente nos países desenvolvidos, onde a doença parecia estar sob controle. Nos países em desenvolvimento, a pandemia ocasionada pelo HIV tem agravado o problema da tuberculose, pois as condições sócio-econômicas precárias em que vivem essas populações são um importante fator para perpetuação da doença (Gerhardt Filho & Hijjar, 1993).

Atualmente, às vésperas do século XXI, o ressurgimento da tuberculose voltou a ser motivo de preocupação para os órgãos responsáveis pela saúde, sendo declarado pela OMS em 1993, um estado de emergência no mundo para o controle dessa doença (Raviglione *et al.*, 1995).

1.2 A TUBERCULOSE NO MUNDO

A OMS, com o objetivo de avaliar a situação global da tuberculose, empreendeu um estudo especial em 1989/90 onde foi estimada uma prevalência de 1.7 milhões de casos/ano, com cerca de 8 milhões de casos novos e 3 milhões de óbitos (Kochi, 1991; Sudre *et al.*, 1992; Tuberculosis..., 1992; Fundação..., 1994a).

Embora existam diversos indicadores epidemiológicos que podem ser utilizados para avaliar o problema da tuberculose, atualmente o melhor indicador é o RAI, que consiste na probabilidade de um indivíduo não infectado tornar-se infectado no período de um ano (Sudre *et al.*, 1992; Raviglione *et al.*, 1995).

A análise dos resultados do teste tuberculínico, realizada entre 1950 e 1987 nos países em desenvolvimento, tem sido usada para estimar o RAI em várias partes do mundo, havendo entretanto limitações quando esse índice é inferior a 0,5% (Raviglione *et al.*, 1995). Através deste indicador, com essa ressalva, pode-se estimar a magnitude da infecção tuberculosa, estudar sua tendência, estimar o número provável de fontes bacilíferas e avaliar o efeito das ações antituberculose (Secretaria..., 1992).

No Sub-Saara africano, no sul e no leste da Ásia são encontrados os maiores índices do RAI (1,5% a 2,5% e 1% a 2% respectivamente). No norte da África, Oriente Médio, América Central e Latina, estima-se um RAI entre 0,5% e 1,5% (Raviglione *et al.*, 1995).

Nos países desenvolvidos este risco varia de 0,1% a 0,3% sendo os menores índices observados na Holanda, países nórdicos da Europa e no Canadá (Secretaria..., 1992; Gerhardt Filho & Hijjar, 1993).

Segundo Raviglione *et al.* (1995), na Austrália os casos de tuberculose têm permanecido estáveis desde 1985, com média de 5,5 a 6,0 por 100 mil habitantes. No Japão a tendência de declínio tem sido menor que a observada em anos anteriores (3,5% ao ano entre 1980 e 1991). Na Europa as taxas de notificação são variáveis. No Ocidente Europeu a tendência de

declínio vem sendo mantida na Bélgica, Finlândia, França, Alemanha e Espanha e estável na Suécia e Reino Unido. Aumento no número de casos notificados foi observado na Áustria, Dinamarca, Irlanda, Itália, Holanda, Noruega e Suíça. No Oriente Europeu e na antiga União Soviética os casos notificados variaram entre 19 a 80 por 100 mil habitantes entre 1990 e 1992. No Canadá, desde 1987, o número de casos notificados tem permanecido estável.

Nos EUA, em 1953, a tuberculose tornou-se uma doença de notificação obrigatória, resultando daí um declínio na morbidade entre 5% e 6% ao ano, o que levou, os americanos, ao otimismo de estabelecer uma meta para diminuir a incidência de tuberculose para menos de 1 caso por milhão de habitantes para o ano 2001 (Ellner *et al.*, 1993). Entretanto, entre 1985 e 1992, houve um aumento de 20% no número de notificações, o que correspondeu a 52.100 casos além do que foi estimado para esse período (Tuberculosis..., 1993; Cantwell *et al.*, 1994).

Projeções feitas por Dolin *et al.* (1994) admitem que a incidência de tuberculose mundial pode chegar a atingir cerca de 10 milhões de casos para o ano 2000, correspondendo a um aumento de 36% em relação a 1990.

1.3 A TUBERCULOSE NO BRASIL

No Brasil, como na maioria dos países em desenvolvimento, a tuberculose ainda representa um sério problema de saúde pública. De acordo com Gerhardt Filho & Hijjar (1993) "o modelo de desenvolvimento adotado pelo Brasil criou uma concentração de renda que agravou a miséria em que vive parcela importante da população".

A luta incessante no combate à doença, entretanto, tem obtido resultados favoráveis, haja vista a mortalidade que, em 1950, atingiu a cifra elevada de 171 óbitos por 100 mil habitantes, e após 20 anos teve sua taxa reduzida para 39 óbitos por 100 mil habitantes (Paz de Almeida & Lins de Lima, 1973). Tal esforço, contudo, há que ser intensificado visando uma redução ainda maior da morbidade.

Em 1973, quando foi dado início à unificação do Sistema de Informação, 45.655 casos novos de todas as formas de tuberculose foram notificados. Em 1980, com a inclusão do Instituto Nacional de Assistência Médica e Previdência Social (INAMPS) ao sistema de notificação, chegou-se a atingir 86.411 casos novos/ano (Secretaria..., 1992), havendo esse índice permanecido na década de 80 em torno de 80 mil casos novos/ano (Hijjar, 1994).

O Ministério da Saúde, em 1990, por intermédio do Centro de Referência Prof. Hélio Fraga e do Centro Nacional de Epidemiologia, realizou um estudo para avaliar a situação da tuberculose no Brasil e estimou que 25% a 30% da população brasileira estava infectada pelo BK, o que corresponde entre 35 e 45 milhões de indivíduos, havendo cerca de 100 mil casos novos/ano e 4 a 5 mil óbitos no período. (Gerhardt Filho & Hijjar, 1993).

O RAI oscilou entre 0,3% a 1%. Os índices mais elevados foram observados na região Norte do país e os menores na região Sul, dados compatíveis com as condições sócio-econômicas regionais (Secretaria..., 1992).

Em 1992, foram notificados ao Ministério da Saúde 85.955 casos novos, sendo 86% correspondentes à forma pulmonar e 14% à formas extrapulmonares (Fundação..., 1994a). Neste mesmo ano, a taxa de incidência de tuberculose, abrangendo todas as formas, foi de 57,6% por 100 mil habitantes. A análise das referidas taxas por região geográfica e para cada 100 mil habitantes revelou que os maiores valores foram encontrados na região Norte (70,8) seguida pelas regiões Sudestes (64,4), Nordeste (57,3), Centro-Oeste (44,3) e Sul (37,4) (Hijjar, 1994).

1.4 A TUBERCULOSE NO PARÁ

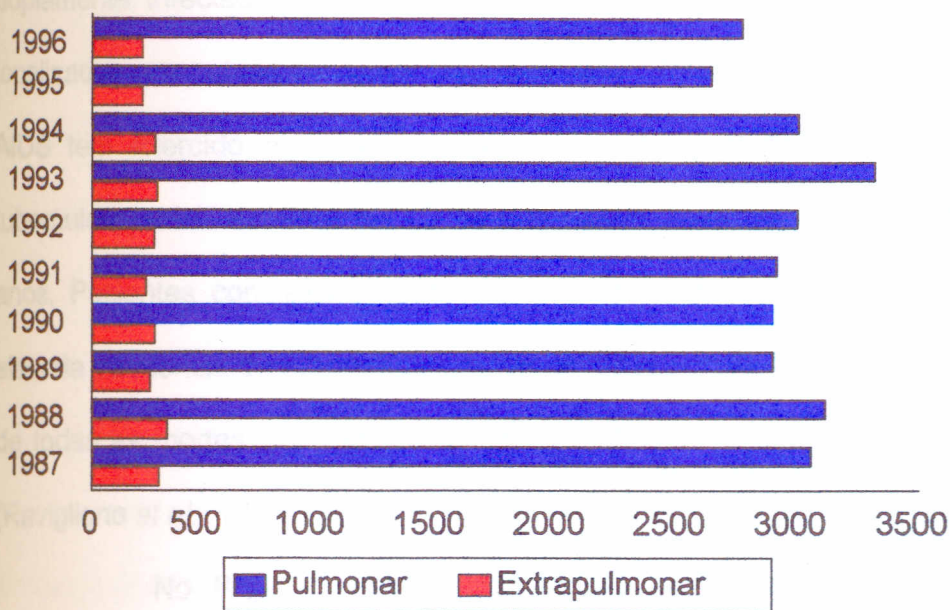
O Estado do Pará lidera o número de casos notificados. A média de casos registrados pela SESPA e NIS, no período de 1987-1996, foi de 3.250 casos novos/ano. O coeficiente de incidência para todas as formas de tuberculose variou entre 64,62 e 49,09 por 100 mil habitantes ocorridos nos anos de 1993 e 1995, respectivamente.

Para os menores de 14 anos, nesse mesmo período de dez anos, observou-se uma redução gradativa do número de casos, passando de 301 em 1987 para 186 em 1996. Esse declínio ocorreu tanto nas formas pulmonares como nas extrapulmonares da doença.

Quanto à forma de apresentação, o comprometimento pulmonar foi o mais freqüente, não sendo possível especificar as formas de apresentação extra-pulmonar.

No gráfico à seguir observa-se a Incidência de Tuberculose no Estado do Pará no período de 1987 a 1996.

Gráfico 1 – Incidência anual de casos de Tuberculose no Estado do Pará - 1987/1996.



Fonte: SESPANIS

1.5 A TUBERCULOSE E A AIDS

A infecção pelo HIV constitui um importante fator de risco para a progressão da infecção tuberculosa para doença ativa (Kochi, 1991; Tuberculosis..., 1991). Segundo Hijjar (1994) a associação entre o BK e o HIV eleva em 25 vezes o risco de desenvolvimento de doença tuberculosa.

É estimado que entre os indivíduos infectados por *M. tuberculosis*, 10 a 15% poderão desenvolver a doença ao longo de toda a vida. Entretanto, se estes indivíduos adquirirem a HIV, o risco de evoluir para tuberculose ativa eleva-se para 7 a 10% ao ano (Tuberculosis..., 1991; Ellner et al., 1993).

Visando avaliar as atividades de controle da tuberculose nos países em desenvolvimento, em 1989, a OMS empreendeu um estudo onde foi estimado que, aproximadamente, 3 milhões de indivíduos encontravam-se duplamente infectados pelo BK e pelo HIV, estando a maioria dos casos localizados nos países da África Sub-Saariana. Nesses países a epidemia de AIDS tem exercido efeito devastador sobre os programas de controle da tuberculose, com aumento de 100% dos casos notificados nos últimos 4 a 5 anos. Pacientes com associação AIDS e tuberculose apresentam, também, elevada freqüência de tuberculose extrapulmonar (Kochi, 1991). Em 1990 4,6% de todas as mortes por tuberculose foram atribuídas à co-infecção com HIV (Raviglione *et al.*, 1995).

No Brasil a tuberculose ocupa lugar de evidência entre as doenças associadas à AIDS, sendo superada apenas pela candidíase oral e, em alguns locais, pela pneumocistose. De acordo com dados analisados pelo Ministério da Saúde e Secretarias Estaduais, nos Estados de São Paulo e Rio de Janeiro, os casos associados de tuberculose e AIDS corresponderam à 23% e 29,5%, respectivamente (Secretaria..., 1992). Dolin *et al.* (1994) estimam que, em 1990, 4,2% de todos os casos de tuberculose foram atribuídos à infecção por HIV e alertam que esta proporção pode aumentar para 8,4% em 1995 e 13,8% no ano 2000.

1.6 A TUBERCULOSE E AS CEPAS MULTIDROGA-RESISTENTES

O problema da tuberculose multirresistente não constitui uma situação nova para o Brasil, entretanto, segundo Fiuza de Melo *et al.*, (1993) foi

necessária a observação de casos com *M. tuberculosis* resistentes a rifampicina e isoniazida nos EUA para que fosse valorizada a importância do fato no Brasil. Snider & Roper (1992) inclusive denominaram de nova tuberculose para essa forma de doença causada pelo que eles consideraram um novo bacilo, o multidroga-resistente, e enfatizam que essas cepas ameaçam outra vez tornar a tuberculose incurável, como ocorria antes da era dos antibióticos e quimioterápicos.

O tratamento efetivo da tuberculose, como se sabe, requer a associação de 3 ou mais drogas, por um período mínimo de 6 meses. A falta de regularidade no uso dos medicamentos ou a interrupção do tratamento podem levar ao aparecimento de cepas de *M. tuberculosis* resistentes às drogas antituberculosas, o que dificulta ou torna impossível a cura. Algumas cepas foram identificadas como resistentes a quase todas as drogas padrões antituberculosas (Campos, 1996).

Nos EUA 90% dos casos de resistência às drogas têm ocorrido em pessoas infectadas por HIV ou como pequenos surtos em determinadas instituições como prisões, asilos, abrigos para imigrantes, etc, sendo a doença fundamentalmente primária (Ellner *et al.*, 1993). No Brasil a multirresistência é, na maioria das vezes, adquirida ou secundária (Fiuza de Melo *et al.*, 1993)

O tratamento de pacientes com cepas multidroga-resistentes é, além de difícil, muito dispendioso, porque requer a associação de 4 a 5 drogas por um período de 18 meses ou mais. Além disso, a taxa de mortalidade nesses pacientes costuma ser bastante elevada (72% a 89%) (Starke *et al.*, 1992; Ellner *et al.*, 1993).

1.7 TUBERCULOSE NA INFÂNCIA

O estudo da tuberculose na infância é de extrema importância, não apenas pela agressão ao organismo e o sofrimento causado pela doença, mas também porque crianças com tuberculose primária constituem o reservatório de onde poderão emergir os futuros casos (Starke, 1988; Starke & Taylor-Watts, 1989).

Segundo Chaulet (1992), nos países em desenvolvimento, a taxa de prevalência de infecção em menores de 14 anos, não vacinados com BCG, situa-se em torno de 20%. Se considerarmos a faixa etária até os 10 anos, a prevalência varia entre 10% e 20%.

A distribuição das formas de tuberculose em crianças nos países em desenvolvimento é extremamente variável, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados, da cobertura vacinal com BCG e dos cuidados recebidos pelos doentes adultos. Estima-se que 50% dos casos ocorrem sob a forma de primo-infecção tuberculosa com comprometimento pulmonar, especialmente quando a doença acomete crianças entre 0 e 4 anos. Em 30% dos casos a doença é extrapulmonar, resultante de disseminação hematogênica precoce, com predomínio de formas graves como meningite ou tuberculose miliar em crianças abaixo dos 5 anos de idade ou apresentando qualquer outra localização em maiores de 5 anos, sendo mais freqüente as formas ganglionar, pleural e osteo-articular. Em 20% dos casos apresenta-se como tuberculose pulmonar pós-primária. (Chaulet, 1992).

No Brasil, levantamentos realizados por diversos autores em diferentes regiões também constataram ser a forma pulmonar a predominante na infância. (Azambuja, 1989; Costa *et al.*, 1991; Dias, 1991).

No Pará, no período de janeiro de 1991 a março de 1992, foram notificados à SESPA 234 casos de tuberculose pulmonar e 71 casos de apresentação extrapulmonar em pacientes menores de 14 anos. Moura *et al.* (1994), durante pesquisa efetuada em 25 crianças com diagnóstico de tuberculose, internadas no Hospital da Santa Casa de Misericórdia do Pará, verificaram que 64% das crianças apresentavam doença pulmonar e 20% comprometimento ganglionar.

1.7.1 Considerações sobre tuberculose ganglionar

A adenite cervical tuberculosa, também conhecida como escrófula, à semelhança do comprometimento pulmonar, tem seus primeiros relatos há cerca de três mil anos quando era freqüentemente associada à tuberculose da coluna vertebral (Cantrell *et al.*, 1975).

Na Idade Média ficou sendo conhecida como “Kings Evil” ou “Maldição dos Reis” em virtude dos rituais realizados pelos reis visando a cura de seus súditos. Nessas cerimônias os monarcas distribuíam bênçãos por meio da imposição das mãos sobre a região afetada para obter a “cura” da enfermidade. Após serem tocados, os pacientes recebiam medalhas de ouro conhecidas como “peças de toque” e acreditavam que elas tinham a capacidade de os proteger contra nova incidência da doença. Essa prática foi comumente utilizada na Inglaterra e França, havendo inclusive relatos de cura

e citações por escritores ilustres como Shakespeare, em *Macbeth*. Os rituais de toque começaram a cair em desuso na Inglaterra após o insucesso havido com a rainha Anne ao tocar o famoso escritor inglês Samuel Johnson (Cantrell *et al.*, 1975; Carneiro *et al.*, 1977).

A primeira descrição médica da doença foi feita por Richard Wiseman no século XVII e somente no final do século seguinte foi proposto o tratamento clínico-cirúrgico para a doença (Carneiro *et al.*, 1977). Esse procedimento foi mantido até 1940, quando então foi substituído pelo tratamento com drogas tuberculostáticas.

A linfadenite tuberculosa pode manifestar-se com envolvimento de uma ou várias cadeias de linfonodos. A presença de linfadenopatia hilar é comumente observada na primo-infecção, fazendo parte do complexo primário tuberculoso (Anane & Grangaud, 1992). O comprometimento de gânglios mesentéricos está associado à tuberculose intestinal (Prolla *et al.*, 1994). As adenites axilar e inguinal são menos frequentes, sendo a última mais relacionada a complexos primários extrapulmonares (Krugman *et al.*, 1979).

As diversas particularidades da tuberculose ganglionar cervical, objetivo da presente pesquisa, serão apresentadas em seguimento.

1.7.1.1 Etiologia

Identificado por Robert Koch, em 1882, o *Mycobacterium tuberculosis* é um bacilo pertencente ao gênero *Mycobacterium*, família *Mycobacteriaceae*, ordem *Actinomycetales*, e, juntamente com outras 3 espécies - *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum* e *Mycobacterium*

microti -, constitui o complexo *Mycobacterium tuberculosis*. Mede cerca de 2 a 5 μm de comprimento por 0,2 a 0,5 μm de espessura, é aeróbio estrito e localiza-se preferencialmente nos pulmões, podendo acometer outras estruturas do organismo. Não produz toxinas. É resistente à ação de determinados agentes químicos, característica definida como álcool-ácido-resistência, sendo porém destruído pela exposição direta à luz solar ou aos raios ultravioletas. Multiplica-se somente no interior do organismo ou em meios de cultura onde apresenta crescimento lento, com tempo de geração de 18 a 48 horas, dependendo da concentração de oxigênio, pH do meio e oferta de nutrientes. Quando no meio externo, pode permanecer vivo durante muito tempo e é capaz de infectar indivíduos sadios por via inalatória quando em suspensão no ar (Fiuza de Melo & Afiune, 1993b; Lima Filho, 1993).

Entre os elementos que compõem o complexo *Mycobacterium tuberculosis*, o *Mycobacterium africanum* não foi encontrado no Brasil e o *M. bovis*, cepa causadora de infecção tuberculosa no gado, perdeu sua importância como agente de infecção humana em virtude do controle sanitário dos animais e pasteurização do leite.

1.7.1.2 Fontes de Infecção

A fonte de infecção de maior importância é representada pelo próprio homem doente, principalmente o indivíduo portador de doença cavitária, eliminando bacilos através das vias aéreas. Portadores de doença pulmonar crônica, com lesões abertas e paucibacilares, também são considerados fontes de infecção (Inselman, 1996).

O gado vacum com doença tuberculosa nas glândulas de lactação representa a fonte de infecção humana por *M. bovis*.

1.7.1.3 Vias de Transmissão

A transmissão da tuberculose gânglio-pulmonar processa-se fundamentalmente através das vias aéreas, por inalação de gotículas aerossolizadas contendo bacilos viáveis, eliminadas por pacientes com tuberculose ativa através de tosse, espirros ou fala (gotículas de Pflügge) ou por inalação de resíduos secos em suspensão no ar contendo os bacilos (núcleos infecciosos de Wells). Estes bacilos, posteriormente, atingem os gânglios através da via linfática, hematogênica ou linfo-hematogênica (Carneiro *et al.*, 1977).

Vale salientar que somente partículas em levitação, com diâmetro de até 5 μm e contendo 1 a 2 bacilos viáveis, são capazes de atingir os alvéolos e causar infecção; as demais depositam-se no solo ou aderem à mucosa do trato traqueobrônquico, sendo posteriormente eliminadas junto com o muco pelo sistema ciliar (Secretaria..., 1992).

Outras formas de penetração do bacilo têm sido relatadas, como através da via digestiva, beijo, ressuscitação boca-a-boca, inoculação na pele, porém são de menor importância do ponto de vista epidemiológico (Nelson *et al.*, 1979; Brolio & Lima Filho, 1991; Crofton *et al.*, 1992).

1.7.1.4 Aspectos patogênicos

A tuberculose ganglionar é considerada, na maioria das vezes uma forma evolutiva da infecção pulmonar primária e resulta da disseminação do bacilo por via linfática e comprometimento dos linfonodos nos primeiros seis meses de infecção (Carneiro *et al.*, 1977, Krugman *et al.*, 1979).

Há três importantes considerações na patogênese da tuberculose:

- a) Virulência do bacilo
- b) Resistência do hospedeiro
- c) Destruição tecidual e necrose caseosa

A patogenicidade do *M. tuberculosis* está relacionada com sua capacidade de escapar da destruição pelos macrófagos e induzir resposta imune do tipo hipersensibilidade retardada. Isso foi atribuído à vários componentes da parede celular do *M. tuberculosis*, tais como: o fator corda, os sulfátides e o LAM (molécula de adesão leucócito-endotélio). O complemento ativado na superfície da micobactéria pode opsonizar o microorganismo e facilitar sua captação através do receptor de complemento dos macrófagos CR3 (integrina MAC-1), sem romper o gatilho respiratório necessário para matar o microorganismo. (Young *et al.*, 1988; Barnes *et al.*, 1992; Samuelson & von Lichtenberg, 1994).

Quanto à resistência do hospedeiro, esta é dada pelo mecanismo imunológico que é do tipo celular (Dannenberg, 1968; Mackaness, 1968; Collins & Campbell, 1982). Embora ocorra também uma resposta humoral com produção de anticorpos, estes não exercem nenhuma ação sobre o BK, sendo

portanto destituídos de importância na defesa da tuberculose (Orme *et al.*, 1993).

A reação imune apresentada por indivíduos que entraram em contato com o *M tuberculosis* pela primeira vez (primo-infecção) não foi a mesma observada em pacientes previamente infectados e que já haviam desenvolvido sua imunidade (tuberculose pós-primária) (Samuelson & von Lichtenberg, 1994).

A primo-infecção se inicia, via de regra, com a inalação do bacilo, que ao atingir os alvéolos é fagocitado pelos macrófagos. Nas primeiras semanas o hospedeiro não possui ou apresenta pouca defesa contra o BK e este multiplica-se livremente na luz alveolar ou no interior dos macrófagos, determinando sua lise com infecção de novos macrófagos, afluxo de polimorfonucleares e aparecimento de reação local aguda e inespecífica ((Dannenberg, 1968; Dannenberg *et al.*, 1968; Babior, 1978; Goren, 1982). Nesta fase pode haver disseminação do bacilo para linfonodos regionais ou para qualquer outra parte do organismo.

Entre duas e três semanas desenvolve-se imunidade mediada pelas células T, o que pode ser observado pelo teste PPD positivo. A fagocitose dos microorganismos ocorre de duas formas, como será descrito em seguimento (Dannenberg,1991).

Na primeira os macrófagos infectados agem como células apresentadoras do antígeno (CAA) à célula TCD₄⁺, que reconhece o antígeno através dos receptores α e β . Os macrófagos também secretam interleucina 12 cuja função é ativar os linfócitos TCD₄⁺, que se diferenciam em TH1 de

memória, responsáveis pela reação de hipersensibilidade tardia, os quais, através dos receptores de antígenos, reconhecem os peptídeos dos bacilos tuberculosos associados às moléculas classe II do complexo de histocompatibilidade, na superfície dos macrófagos, e passam a secretar linfocinas entre as quais a interleucina 2, interferon gama, fator de inibição de migração de macrófagos e bacilar (Rocklin *et al.*, 1980; Barnes *et al.*, 1992).

Entre as várias ações das linfocinas destacam-se a quimiotaxia e proliferação de outros linfócitos TH1 com ampliação da resposta imunológica, atraindo, retendo e ativando os macrófagos no sítio do antígeno. Estes macrófagos ativados acumulam altas concentrações de enzimas líticas, metabólitos intermediários reativos do nitrogênio para destruição das micobactérias intracelulares e fatores reguladores (fator de necrose tumoral, fator de crescimento de fibroblastos, interferon gama) (Samuelson & von Lichtenberg, 1994).

Esses produtos dos linfócitos T ativados, principalmente o interferon gama, são importantes para transformação de macrófagos em células epitelíoides e em células gigantes multinucleadas. Isto está associado com a formação do granuloma (Robbins *et al.*, 1994a).

A presença do granuloma portanto depende da resposta imune mediada por células e coincide com o aparecimento da hipersensibilidade tardia (tipo IV) nos antígenos do bacilo, podendo ser avaliada através do PPD que é positivo.

De outro modo a fagocitose se faz pelas células T supressoras CD8+ que destroem os macrófagos infectados resultando na necrose caseosa

no centro do granuloma. A toxicidade direta das micobactérias para os macrófagos também pode contribuir para os centros necróticos (Samuelson & von Lichtenberg, 1994).

As micobactérias não podem crescer no centro do granuloma com caseificação por ser este, um ambiente extracelular ácido, sem oxigênio. Assim, a infecção é controlada (Courtade *et al.*, 1975).

O último resíduo de infecção primária é a cicatriz calcificada no parênquima pulmonar e no linfonodo hilar, denominado, em conjunto, complexo de Gohn, e ocorre nos indivíduos imunocompetentes.

Quando a cura não se estabelece o bacilo pode causar doença pulmonar logo após a infecção primária ou permanecer viável, porém quiescente. Em qualquer época da vida, dependendo do estado imunológico do hospedeiro e da virulência do bacilo, pode haver reativação desses focos antigos e multiplicação bacilar com aparecimento de doença anos após à infecção inicial (American Thoracic Society, 1990).

Quando a carga bacilar é pequena e o grau de hipersensibilidade elevado ocorrem organização de linfócitos, macrófagos, células gigantes, fibroblastos e formação de granuloma bem organizado com lesões proliferativas ou produtivas (Haas & Prez, 1995)

Quando o grau de hipersensibilidade é muito baixo a reação tecidual é inespecífica, com numerosos polimorfonucleares, alguns mononucleares e numerosos bacilos, o que se denomina tuberculose não reativa (Dannenberg *et al.*, 1968)

Em camundongos a susceptibilidade à infecção micobacteriana é determinada por um gene dominante autossômico, denominado Bcg, que codifica uma proteína de transporte da membrana (Vidal *et al.*, 1993). Ainda não foi esclarecido se o efeito desta proteína ocorre ao nível da membrana plasmática ou se ela interfere com a destruição bacteriana no fagolisossomo.

Os granulomas da tuberculose secundária ocorrem com mais freqüência no ápice dos pulmões, mas podem estar amplamente disseminados nesses órgãos, nos rins, meninges, medula, etc. Esses granulomas, que não detêm a disseminação da infecção micobacteriana, constituem a principal causa de lesão tecidual na tuberculose e representam um reflexo de hipersensibilidade retardada (Samuelson & von Lichtenberg, 1994).

Há duas características especiais de tuberculose secundária: a presença de necrose caseosa e cavidades que se rompem nos vasos sanguíneos disseminando os bacilos pelo corpo e nas vias aéreas, liberando microorganismos infecciosos nos aerossóis.

O processo de cura deste tipo de lesão pode ocorrer por fibrose completa ou fibrose periférica com encapsulamento da lesão saneada ou contendo bacilos quiescentes, epitelização ou calcificação (Bogliolo, 1978; Pereira & Bogliolo, 1994).

A propagação por drenagem linfática direta ou por contiguidade também pode ocorrer, havendo extensão do foco tuberculoso localizado na pele, amígdalas, etc.

Segundo Barraza & Salamon (1970) o BK pode atingir os linfonodos do pescoço de 3 maneiras:

- a) por via linfática ou hematogênica - a partir de um cancro de inoculação localizado na cabeça, seja no olho, boca, fossas nasais, rinofaringe, adenóides, etc. O complexo primário é extrapulmonar e a característica principal é o comprometimento de gânglio periférico que evolui rapidamente para caseificação, liquefação e fistulização;

- b) através de infecção linfática retrógrada ascendente - o foco primário está localizado no pulmão e, achando-se a via linfática bloqueada por adenopatias mediastínicas, um trajeto anômalo é utilizado pelo *M. tuberculosis* para atingir os gânglios do pescoço, através de anastomoses existentes entre os linfáticos torácicos e cervicais profundos. Nesta situação haverá comprometimento de um número maior de linfonodos e a evolução será mais lenta, com fistulização mais tardia;

- c) por infecção bacilar via hematogênica.

1.7.1.5 Aspectos clínicos

A tuberculose ganglionar possui várias formas de apresentação clínica. Comumente manifesta-se como adenomegalias que comprometem principalmente as regiões da cabeça e pescoço, podendo haver o comprometimento de múltiplas cadeias ganglionares. São gânglios de tamanho

variado, uni ou bilaterais, via de regra indolores. A evolução é lenta, podendo com o decorrer do tempo tornarem-se coalescentes, formando verdadeiras massas no pescoço. Pode ocorrer ou não fistulização espontânea (Nelson *et al.*, 1979; Sant'Anna, 1985; Starke, 1988; American Thoracic Society, 1990).

Sinais e sintomas gerais como febrícula, perda de peso, anorexia e adinamia são incomuns (Krugman *et al.*, 1979). Existe, entretanto, uma forma de apresentação aguda da doença, encontrada principalmente nos países africanos e asiáticos, onde há o comprometimento simultâneo de várias cadeias ganglionares associado ao envolvimento de múltiplos órgãos levando, com freqüência, ao óbito (Onuigbo, 1975; Carneiro *et al.*, 1977).

1.2.1.6 Diagnóstico

O diagnóstico de tuberculose ganglionar é firmado mediante o isolamento do agente etiológico, por cultura, em material proveniente de gânglios tuberculosos (Gontijo Filho & Fonseca, 1985).

Na impossibilidade da realização deste procedimento o diagnóstico presuntivo pode ser estabelecido com base na história epidemiológica, quadro clínico-radiológico, hipersensibilidade cutânea ao teste tuberculínico, identificação de bacilos ácido resistentes no exame direto e/ou exame histopatológico sugestivo (Sant'Anna, 1985; Starke, 1988).

Stegen *et al.* (1969) estabeleceram um sistema de pontos para uniformizar os critérios utilizados para o diagnóstico da tuberculose. A pontuação para cada critério foi assim distribuída:

Achado	Pontos
- bacilo ácido resistente	+ 3
- granuloma tuberculoso	+ 3
- teste tuberculínico positivo (PPD) maior que 10 mm	+ 3
- RX de tórax sugestivo	+ 2
- exame físico sugestivo	+ 2
- PPD entre 5 e 9 mm	+ 2
- conversão do teste tuberculínico de negativo para positivo	+ 2
- contato conhecido com baciloscopia positiva	+ 2
- RX de tórax inespecífico	+ 1
- exame físico compatível	+ 1
- história de contato com tuberculose	+ 1
- granuloma inespecífico	+ 1
- idade inferior a 2 anos	+ 1
- BCG realizado durante os dois últimos anos	- 1

A interpretação dos resultados é feita da seguinte maneira:

- a) 1 a 2 pontos - tuberculose improvável;
- b) 3 a 4 pontos - tuberculose possível, requer investigações posteriores;
- c) 5 a 6 pontos - tuberculose provável, investigações auxiliares (febre, VHS, etc) podem justificar terapia;
- d) 7 pontos ou mais - tuberculose parece ser inquestionável.

Cantrell *et al.* (1975) utilizaram um critério no qual a presença de 3 ou mais dados positivos, abaixo relacionados, permitem firmar o diagnóstico de linfadenite tuberculosa:

- a) adenomegalia cervical;
- b) reator ao teste tuberculínico;
- c) baciloscopia positiva no material linfático;
- d) crescimento de *M. tuberculosis* em material de biópsia ganglionar;
- e) quadro histopatológico sugestivo;
- f) resposta satisfatória à quimioterapia específica.

- História epidemiológica

É de extrema importância a investigação de contato com indivíduos com tuberculose ativa. Dados referentes à habitação, alimentação e nível de renda devem ser valorizados, uma vez que as condições sócio-econômicas têm um papel relevante na transmissão e evolução da doença. Queixas vagas referentes a um processo infeccioso crônico como febre, perda de peso, astenia e tosse podem ser referidas (Secretaria..., 1992)

- Quadro radiológico

O estudo radiológico do tórax deve ser realizado nos casos suspeitos de tuberculose ganglionar pois através deste exame poderão ser obtidas informações valiosas.

Alargamento de mediastino por hipertrofia ganglionar sugere primo-infecção tuberculosa. Em virtude do tipo de drenagem linfática, a presença de foco parenquimatoso no pulmão esquerdo induz ao aparecimento de adenopatia hilar bilateral, enquanto que a lesão do lado direito determina adenopatia unilateral direita (Starke, 1988).

A presença de adenomegalia hilar pode determinar compressão brônquica ou ainda, por contiguidade, haver extensão do processo tuberculoso ao brônquio com drenagem de secreção caseosa do gânglio para o interior da luz brônquica determinando disseminação da infecção e processos obstrutivos, traduzidos radiologicamente por broncopneumonia, enfisema ou atelectasia. A presença de um nódulo calcificado nos pulmões sugere tratar-se de uma seqüela do complexo primário tuberculoso (Stansberry, 1990).

- Reação Tuberculínica

A reação tuberculínica baseia-se no estímulo antigênico produzido pela inoculação, no organismo, de frações proteicas bacilares que, em indivíduos previamente infectados, vai determinar o aparecimento de reação de hipersensibilidade tardia. Esta reação foi observada por Robert Koch, em 1900, em estudo experimental em cobaias e introduzida para uso em humanos por Pirquet em 1907 (Brolio & Lima Filho, 1991).

Duas variedades de tuberculina estão disponíveis para uso nos EUA: a tuberculina antiga (OT) e o derivado proteico purificado (PPD). A

tuberculina antiga consiste num filtrado obtido por aquecimento do meio onde o bacilo tuberculoso foi cultivado. O PPD foi produzido por Seibert, em 1939. É um precipitado obtido de filtrado de tuberculina antiga e foi designado pela OMS como padrão de referência para todas as tuberculinas com a denominação de PPD-S (standard)(Krugman *et al.*, 1979).

A dose padrão de PPD é de 5 TU em 0,1 ml de solução. Nos EUA existem também preparações de 1 TU e 250 TU por 0,1 ml que contém 1/5 e 50 vezes, respectivamente, a concentração do antígeno correspondente à

tuberculina padrão, ambos com indicação restrita. Preparações com 1 TU são indicadas apenas para pacientes com suspeita de hipersensibilidade intensa à tuberculina. Concentrações maiores como 250 TU têm seu uso questionado e podem ser utilizadas no diagnóstico de tuberculose em pacientes não reativos à dose padrão de 5 TU (Starke, 1988; American Thoracic Society, 1990).

Duas técnicas são disponíveis para aplicação da tuberculina: o teste intradérmico de Mantoux e o método de multipunctura percutâneo (American Thoracic Society, 1990).

A reação de Mantoux consiste na administração de tuberculina por via intradérmica e é a técnica padronizada pelo Ministério da Saúde no Brasil. A leitura do teste é realizada entre 72 a 96 horas após a aplicação da tuberculoproteína (Secretaria..., 1992). A Sociedade Torácica Americana e a Associação Americana de Pulmão indicam esta leitura entre 48 a 72 horas (American Thoracic Society, 1990). Existem estudos sobre o valor diagnóstico

da leitura precoce da reação, seis horas após a inoculação do PPD, com resultados satisfatórios (Barlan & Basaran, 1994).

A interpretação dos resultados baseia-se no tamanho da induração e os pacientes são classificados em 3 grupos: não reator (<5mm), reator fraco (entre 5 e 9 mm) e reator forte (>9mm).

Os testes de multipunctura são tecnicamente de fácil aplicação e utilizam a OT ou o PPD. Apresentam sensibilidade e especificidade variáveis quando comparados com o testes de Mantoux, além de que resultados positivos devem ser confirmados com a reação de Mantoux, o que pode ocasionar o fenômeno *booster*, ou seja, um aumento da resposta tuberculínica em pessoas que entraram em contato com a tuberculoproteína em testes anteriores. Por esses motivos o teste de multipunctura não constitui um teste diagnóstico adequado e não deve ser usado em crianças vacinadas com BCG ou naquelas que tiveram relato de exposição ao BK, assim como não é indicado para triagem de crianças pertencentes ao grupo de risco de infecção tuberculosa (Starke *et al.*, 1992)

- Exames Bacteriológicos

Os exames bacteriológicos utilizados para o diagnóstico de tuberculose são a baciloscopia e a cultura.

A baciloscopia consiste na demonstração de bacilos álcool-ácido resistentes em esfregaço de material de linfonodos corado pelo método de Ziehl-Neelsen. O resultado da leitura é fornecido em número de cruces, baseado numa escala semi-quantitativa descrita à seguir:

Escala semi-quantitativa

- (-) Não foram encontrados BAAR em 100 campos observados
 - (+) Presença de menos de 1 BAAR por campo em 100 campos observados
 - (++) Presença de 1 a 10 BAAR por campo em 50 campos observados
 - (+++) Presença de mais de 10 BAAR por campo em 20 campos observados
-

Fonte: Ministério da Saúde

Apesar de ser amplamente utilizada, sobretudo nos casos de tuberculose pulmonar, possui a desvantagem de necessitar de um número muito grande de bacilos para a obtenção de resultados positivos (5 mil a 10 mil bacilos/ml de material) além de não permitir a diferenciação entre o *M. tuberculosis* e outras espécies de micobactérias (Fundação..., 1994a).

Outros tipos de coloração podem ser utilizados como métodos de coloração fluorescente com solução de auramina ou rodamina (American Thoracic Society, 1990).

O isolamento do BK em meio de cultura é o exame bacteriológico mais sensível e específico para o diagnóstico de tuberculose ganglionar (Santos *et al.*, 1997). O meio utilizado como padrão pelo Ministério da Saúde é o de Lowenstein-Jensen e a leitura é realizada semanalmente até a 8^o semana.

No Brasil, à semelhança da baciloscopia, os resultados são fornecidos de acordo com a seguinte escala semi-quantitativa:

Resultado	n° de colônias
+++	colônias confluentes
++	colônias separadas (mais de 100)
+	de 20 a 100 colônias
n°	número de colônias
0	sem crescimento
C	contaminado

* Fonte: Ministério da Saúde

A cultura possui a vantagem de permitir a identificação de um número reduzido de bacilos, entretanto, a demora na obtenção do resultado tem sido seu principal inconveniente.

Novos métodos laboratoriais vêm sendo desenvolvidos visando reduzir o tempo necessário para o diagnóstico da tuberculose. A sorologia utiliza o teste Elisa (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), cuja sensibilidade e especificidade variam, respectivamente, de 40% a 50% e 80 a 100% . O método radiométrico (BACTEC) utiliza como substrato ácidos graxos marcados com carbono 14. Quando as micobactérias metabolizam esses ácidos graxos é liberado o CO_2^{14} , que poderá ser tomado como um marcador de crescimento bacteriano. As micobactérias não tuberculosas podem ser diferenciadas do *M. tuberculosis* pelo emprego de um segundo substrato, utilizando-se a inibição pelo NAP (p-nitro-alfa-acetilamino- β -hidroxipropiofenona), havendo sensibilidade do BK ao NAP. Este método BACTEC permite a identificação do bacilo em torno de 20 dias, contra os 40 dias pelo método convencional (Starke, 1988; Fundação..., 1994a).

O uso da hibridização/PCR (polymerase chain reaction) através da amplificação do DNA (ácido desoxirribonucleico) do bacilo e o método das sondas genéticas apontam para perspectivas promissoras, mas o alto custo e a complexidade da técnica têm limitado sua utilização (Hijjar, 1994; Inselman, 1996).

A detecção química de componentes biológicos, produzidos pela micobactéria ou pelo organismo do hospedeiro, em resposta à infecção micobacteriana, vêm sendo pesquisada como a dosagem de Adenosina

deaminase (ADA), uma enzima envolvida no metabolismo das purinas e presente em vários tecidos, principalmente nos linfócitos, encontrada em nível elevado nas infecções tuberculosas (American Thoracic Society, 1990; Rodrigues *et al.*, 1996).

- Exame Histopatológico

A decisão sobre o momento ideal para indicar a biópsia em crianças portadoras de enfartamento ganglionar periférico constitui uma tarefa difícil para o médico, uma vez que a demora no diagnóstico de doenças graves pode levar à conseqüências desastrosas. De outro lado, a indicação indiscriminada expõe a criança a procedimentos agressivos desnecessários.

Preocupados em melhor definir as indicações da biópsia ganglionar para fins diagnósticos, Knight *et al.* (1982) revisaram os prontuários de 239 crianças que foram submetidas a esse procedimento e indicaram a biópsia precoce nas seguintes situações:

- a) crianças com adenopatia supraclavicular;
- b) crianças doentes com febre de algumas semanas de duração ou com perda de peso nas quais o diagnóstico não foi estabelecido;
- c) algumas crianças com gânglios aderidos à pele.

O foco inicial geralmente é pulmonar, porém esta reação pode desenvolver-se no próprio linfonodo, nos casos de tuberculose ganglionar primária.

Na macroscopia observa-se gânglios aumentados de tamanho, consistência amolecida e com presença de zonas necróticas, de coloração amarelo-brancacenta, com tendência para coalescência, podendo ocupar todo linfonodo. Sufusões hemorrágicas podem estar presentes (Carneiro *et al.*, 1977).

Microscopicamente, na fase inicial da doença, observa-se uma reação inflamatória aguda e inespecífica, de caráter exsudativo, constituída por escasso edema, discreta infiltração de neutrófilos e macrófagos (Pereira & Bogliolo, 1994).

Dentro de duas a três semanas, coincidindo com o aparecimento da reação cutânea tardia, a lesão adquire o aspecto de um granuloma formado no centro por uma ou mais células gigantes, geralmente do tipo Langhans, rodeadas por células epitelióides. Mais periféricamente são encontrados linfócitos, alguns macrófagos e poucos plasmócitos. Com frequência, no centro do granuloma, forma-se uma zona de necrose caseosa. Os bacilos são encontrados livres ou no interior dos macrófagos (Bogliolo, 1978; Kobzik & Schoen, 1994).

Nem todos os pacientes apresentam lesão granulomatosa característica. Em aidéticos, por exemplo, os granulomas contêm necrose com muitos neutrófilos ou agregados de macrófagos ricos em bacilos (Prolla *et al.*, 1994).

O processo de cura das lesões tuberculosas pode ser por cicatrização com restituição da integridade total (quando não ocorre

caseificação), conjuntivização (com formação de tecido fibrótico), calcificação (forma de resolução mais comum na infância) e ossificação (Ioachin, 1994).

1.7.1.6 Diagnóstico Diferencial

Uma série de patologias, infecciosas e não infecciosas, pode determinar o aparecimento de linfadenopatia cervical, como se observa no quadro abaixo:

INFECCIOSAS

NÃO INFECCIOSAS

Vírus: HIV

Processos malignos: Linfomas

Epstein-Barr

Leucoses

Citomegalovírus

Bactérias: *Staphylococcus aureus*

Colagenoses: Artrite reumatóide

Streptococcus pyogenes

Lupus eritematoso sistêmico

Micobactérias: *M. tuberculosis*

Reticuloendotelioses: Histiocitose X

Micobactérias atípicas

Protozoários: *Toxoplasma gondii*

Hipersensibilização: Doença do soro

Medicamentosa

Fungos: *Paracoccidioides brasiliensis*

Cândida albicans

1.7.1.7 Aspectos terapêuticos

O tratamento de todas as formas de tuberculose fundamenta-se na quimioterapia. Entre as diversas drogas disponíveis para o tratamento da tuberculose, seis são utilizadas com maior frequência: rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z), etambutol (E), estreptomicina (S) e etionamida (Et). Entretanto, para a obtenção de resultados satisfatórios, é preciso conhecer as bases bacteriológicas da quimioterapia, as drogas disponíveis e seu mecanismo de ação, a associação medicamentosa adequada e seus possíveis efeitos colaterais e, também, a duração do tratamento (Secretaria..., 1992).

O *M. tuberculosis* comporta-se de maneira variável de acordo com sua localização tecidual e tipos de lesão no organismo. Assim é que, no interior dos macrófagos, onde o pH é ácido e o teor de oxigênio pequeno, o BK apresenta crescimento lento. Nas lesões fechadas, caseosas, com pH ácido e teor de oxigênio muito baixo, ocorre um crescimento intermitente pois o bacilo precisa acumular uma certa quantidade de oxigênio proveniente do metabolismo tecidual para poder se multiplicar. No interior das cavernas, onde há uma boa oferta de oxigênio, pH neutro e presença de substâncias nutrientes, o bacilo apresenta crescimento rápido, formando-se grandes populações bacilares (Rosemberg, 1983).

As drogas utilizadas no tratamento da tuberculose visam atingir esses 3 tipos de populações bacilares. Nos períodos de intensa atividade metabólica o BK é destruído pela rifampicina, isoniazida e estreptomicina, esta última particularmente ativa em meio alcalino. No interior dos macrófagos

atuam drogas que possuem ação em meio ácido como a rifampicina, a pirazinamida e o etambutol. Nas populações bacilares com crescimento intermitente, nas fases de multiplicação, a droga mais efetiva é a rifampicina pela sua rapidez de ação, sendo a isoniazida também eficaz porém com ação mais lenta e demorada. Convém salientar que estas drogas só têm ação sobre os bacilos em atividade metabólica, ou seja, não atuam sobre o bacilo em estado de latência, os chamados bacilos persistentes, responsáveis pelas recaídas e recidivas da doença (Bethlem, 1985).

Ao instituir o tratamento o médico precisa estar atento para o problema da resistência aos quimioterápicos. Entre populações bacilares selvagens, virgens de tratamento, existe uma elevada proporção de mutantes naturalmente resistentes aos medicamentos utilizados para o tratamento da tuberculose, em proporções diferentes. A resistência natural à rifampicina é da ordem de $1/10^7$ bacilos, ao passo que para a isoniazida e estreptomicina é de $1/10^4$ e um em cada 10^3 bacilos é naturalmente resistente à pirazinamida e etionamida (Campos, 1996).

O uso incorreto das drogas tuberculostáticas, assim como a monoterapia permitem a seleção de bacilos resistentes, constituindo a resistência adquirida (Rosemberg, 1983).

A resistência é dita primária quando bacilos resistentes são transmitidos a indivíduos susceptíveis ocasionando seu adoecimento. Casos extremos de cepas resistentes a duas ou mais drogas também podem ocorrer, caracterizando a multirresistência (Secretaria..., 1992).

Diversos são os esquemas terapêuticos utilizados em vários países. No Brasil existe uma padronização para o tratamento de todas as formas de tuberculose. Para as formas pulmonares e extrapulmonares, exceto meningite, o Ministério da Saúde recomenda o Esquema 1, exposto em material e métodos.

Esquemas utilizando terapia intermitente têm sido testados com resultados satisfatórios. Neste esquema, na fase inicial, os medicamentos são utilizados diariamente e na 2ª fase são administrados na presença de um agente de saúde ou voluntário, 2 a 3 vezes por semana (Secretaria..., 1992).

No Brasil durante a VII Experiência Nacional de Quimioterapia da Tuberculose foram revelados os resultados de testes referentes ao uso de 3 esquemas intermitentes: houve sucesso bacteriológico em 95%, falência em 4% e recidiva em 4,8%. Resultados semelhantes foram alcançados com o Esquema 1, preconizado pelo Ministério da Saúde. Na América Latina, somente a Nicarágua e o Brasil não utilizam regularmente o regime intermitente e supervisionado; contudo, no Distrito Federal, este regime vem sendo utilizado há mais de uma década, com resultados semelhantes ao esquema diário (Castelo Filho, 1993).

As crianças costumam tolerar melhor que os adultos o uso prolongado de drogas tuberculostáticas. Efeitos indesejáveis podem ocorrer, tais como reações de hipersensibilidade expressas por urticária, *rash cutâneo*, ou manifestações gastrintestinais como náuseas, vômitos e diarreia. Reações de maior toxicidade podem relacionar-se com determinadas drogas, como por exemplo: rifampicina e hidrazida determinando o aparecimento de icterícia e

hepatite, etambutol levando a distúrbios visuais, estreptomicina ocasionando ototoxicidade e pirazinamida associada à artralguas (Rosemberg, 1983).

Para os casos de falência de tratamento são indicados esquemas alternativos com estreptomicina, etambutol, etionamida e pirazinamida. Outros medicamentos também podem ser utilizados em situações especiais de resistência à múltiplas drogas como: cicloserina, clofazimina, capreomicina, derivados da quinolona e derivados da rifampicina (Hussey *et al.*, 1992; Fundação..., 1995).

1.7.1.8 Profilaxia

A prevenção da tuberculose na criança baseia-se em 3 pontos principais. O primeiro consiste na detecção da fonte de infecção e seu tratamento precoce. Desta forma evita-se que a criança seja infectada. O segundo é a administração da vacina BCG aos recém-nascidos em países onde há alta prevalência da doença. Através deste procedimento previne-se o aparecimento de formas graves da doença como tuberculose miliar e meningoencefalite tuberculosa. O terceiro baseia-se na quimioprofilaxia, ou seja a administração de drogas para prevenir a infecção ou a doença (Chaulet, 1992; Santos *et al.*, 1997).

Segundo o Ministério da Saúde, a incidência de casos de tuberculose ativa no Brasil atinge 120 mil doentes, dos quais somente 75% dos casos esperados são descobertos e, destes, cerca de 80% evoluem para cura (Secretaria..., 1992).

A vacina BCG foi utilizada pela primeira vez em 1921, em Paris, sendo administrada por via oral em 3 doses (Martins & Souza, 1985). A cepa utilizada no Brasil foi enviada para Arlindo de Assis por Júlio Elvio Moreau, do Instituto Pasteur de Paris, em 1925, sendo conhecida como cepa Moreau-Rio de Janeiro. Sua virulência foi apurada por Assis, adquirindo esta estirpe características próprias. A vacina oral foi amplamente utilizada até 1973, quando foi substituída pela via intradérmica.

No Brasil a vacina está prioritariamente indicada para crianças de 0 a 4 anos, sendo obrigatória nas menores de um ano, conforme determina a portaria 452, de 06/12/76 do Ministério da Saúde. É administrada sem teste tuberculínico prévio, na dose de 0,1 ml, via subcutânea, na altura da inserção inferior do músculo deltóide, no braço direito. Esta dose contém cerca de 800 mil a um milhão de bacilos vivos atenuados e é suficiente para promover a viragem tuberculínica na maioria das pessoas (Fundação..., 1994b).

Uma semana após a administração da vacina surge uma área de eritema e endureção seguida de pápula, vesícula com amolecimento central, ulceração, formação de crosta e cicatrização. A evolução da lesão vacinal dura entre 6 e 10 semanas, podendo raramente estender-se até um período de seis meses (Secretaria..., 1992).

As complicações da vacinação BCG por via intradérmica são pouco freqüentes e, na maioria das vezes, resultam de má técnica, como aplicação profunda, inoculação de dose excessiva e contaminação. Entre elas, as mais comuns são os abscessos no local da aplicação, úlcera de tamanho exagerado e gânglios flutuantes e fistulizados (Dalcolmo *et al.*, 1993).

Estudos sobre a eficácia da vacina BCG são controversos, variando entre 0 a 80% de proteção na população estudada (Secretaria..., 1992). Seu efeito protetor é inquestionável contra formas graves e disseminadas da doença como meningoencefalite tuberculosa e tuberculose miliar, devendo portanto a vacina ser administrada em todas as crianças no primeiro ano de vida nos países com alta prevalência da doença (Martins & Souza, 1985).

A quimioprofilaxia consiste na administração de drogas visando prevenir a infecção (quimioprofilaxia primária) ou impedir que o indivíduo infectado adoça (quimioprofilaxia secundária).

A quimioprofilaxia primária é indicada em recém-nascidos comunicantes de bacilíferos. Utiliza-se a isoniazida por um período de 3 meses, devendo-se ao término desse tempo realizar a reação cutânea tuberculínica. Caso seja negativa, interrompe-se a quimioprofilaxia e procede-se a vacinação com BCG; caso a reação tuberculínica seja positiva, mantém-se a isoniazida até o 6º mês (Secretaria..., 1992).

A quimioprofilaxia secundária tem sua indicação para grupos selecionados: (Souza, 1985)

- a) crianças não vacinadas, comunicantes de pacientes bacilíferos, com reação intradérmica ao PPD fraca ou forte, menores de 5 anos, assintomáticos com RX de Tórax normal;
- b) indivíduos com viragem tuberculínica recente;

- c) pacientes reatores ao PPD que apresentem doenças com depressão do sistema imunológico ou que estejam fazendo uso de corticóides ou imunossupressores.

A droga utilizada para quimioprofilaxia é a isoniazida, na dose de 5 a 10 mg/kg/dia, administrada em dose única pela manhã, em jejum. A duração média do tratamento é de 6 meses (Secretaria..., 1992).

1.8 JUSTIFICATIVA

A declaração, pela OMS em 1993, de um estado de emergência no mundo, para o controle da tuberculose, enfatiza a importância desta patologia como causa de morbimortalidade principalmente nos países em desenvolvimento.

O estudo da tuberculose ganglionar na infância revela o comportamento da doença na comunidade, uma vez que adultos bacilíferos constituem a fonte de infecção.

A ausência de publicações científicas no Brasil à respeito desta forma de apresentação da tuberculose motivou esta pesquisa, que visa conhecer a incidência e o comportamento da doença em crianças residentes na área metropolitana de Belém, Estado do Pará, região Norte do Brasil.

1.9 OBJETIVOS

1.9.1 Geral

Conhecer aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais da tuberculose ganglionar cervical na criança.

1.9.2 Específicos

Avaliar a importância do *M. tuberculosis* como agente responsável por adenopatia cervical na infância;

Correlacionar aspectos epidemiológicos e clínicos, estado nutricional e vacinal de crianças com adenopatia tuberculosa e de outras etiologias;

Identificar a fonte de infecção e analisar a relação entre exposição e doença;

Avaliar os recursos laboratoriais disponíveis na rede pública de saúde para o diagnóstico de adenopatia tuberculosa em Belém, Pará;

2 CASUÍSTICA E MÉTODOS

2.1 AMOSTRA

Após levantamento preliminar sobre registro de casos de adenopatia cervical na infância nos postos e centros de saúde e nos hospitais da rede pública da área metropolitana de Belém, foi constatado haver insuficiência de dados e de casuística, optando-se, então, por estudo de uma coorte prospectiva no período compreendido entre janeiro de 1995 e dezembro de 1996.

A amostra está representada por 73 crianças com adenopatia cervical, as quais foram encaminhadas de modo sistemático, a nosso pedido, pelos médicos da Rede Pública de Saúde. As crianças foram atendidas no Ambulatório de Pediatria do Hospital Ofir Loiola, nosocômio de ensino da Universidade do Estado do Pará.

2.2 ÁREA DE ESTUDO

A população estudada compreendeu a área metropolitana de Belém, com as seguintes características:

- a) área de 1.828,6 quilômetros quadrados e abrange os municípios de Belém, Ananindeua, Marituba e Benevides;
- b) população de 1.620.564 habitantes, dos quais 584.600 apresentavam idade inferior a 15 anos. Densidade demográfica de 320 habitantes por quilômetro quadrado

(Censo Demográfico de 1991 – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – Pará).

2.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para a inclusão da criança neste estudo foram adotados os seguintes critérios:

- a) consentimento verbal dos pais ou responsáveis para participar do estudo após prévia exposição sobre os objetivos do trabalho.
- b) faixa etária: 0 a 15 anos incompletos.
- c) presença de adenopatia cervical com ou sem comprometimento de outras cadeias ganglionares.
- d) residência fixa há mais de um ano na área metropolitana de Belém.

2.4 PROTOCOLO SOBRE ADENOPATIA CERVICAL NA INFÂNCIA

No momento da primeira consulta ambulatorial foi efetuado o preenchimento de um protocolo pormenorizando aspectos sobre adenopatias cervicais na infância, visando sobretudo o atendimento dos objetivos deste trabalho (modelo em anexo). Foram valorizados dados de identificação, época e modo de início da doença, sua evolução e tratamentos efetuados, sintomas associados, bem como o uso de vacinação BCG no primeiro ano de vida e investigação quanto a possível exposição à fonte tuberculosa bacilífera.

No exame físico geral e especial foi dado ênfase ao estado nutricional e comprometimento do aparelho respiratório e órgãos do sistema linfático, sobretudo aos gânglios da cadeia cervical, no que diz respeito aos seguintes aspectos:

- a) Localização;
- b) Consistência;
- c) Sensibilidade;
- d) Mobilidade;
- e) Coalescência;
- f) Alterações da pele que recobre o gânglio.

2.5 AVALIAÇÃO DA FAIXA ETÁRIA

Quanto à faixa etária, as crianças foram distribuídas em diferentes grupos, tomando-se para isso aspectos da classificação adotada no Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Marcondes *et al.*, 1985), a saber:

- a) recém-nascido: 0 a 28 dias;
- b) lactente: 29 dias a dois anos exclusive;
- c) pré-escolar: 2 anos a sete anos exclusive;
- d) escolar: sete anos a 10 anos exclusive;
- e) pré-puberal: 10 a 12-14 anos.

2.6 AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL

Para a avaliação do estado nutricional foram observados dados antropométricos de peso e altura.

A mensuração do peso de lactentes foi realizada em balança "pesa-bebê", estando os mesmos totalmente despidos. Pré-escolares e escolares foram pesados em balança antropométrica, com roupas íntimas e em pé.

O comprimento de lactentes foi medido com régua antropométrica colocando-se os mesmos em decúbito dorsal em superfície firme com a cabeça em contato com a mesa e os joelhos em extensão. Em crianças maiores a avaliação da estatura foi feita com a régua metálica da balança antropométrica estando as mesmas descalças, com joelhos estendidos e pés unidos, em posição ereta.

O diagnóstico nutricional foi baseado nos critérios de Waterlow, citado por Loch (1994), para crianças com idade inferior a 10 anos. Como padrão de referência para os cálculos foram utilizadas as tabelas do National Center for Health Statistics (OMS, 1983) e, de acordo com peso/altura (P/A) e altura/idade (A/I), as crianças foram classificadas nos seguintes grupos:

- a) eutróficos: $P/A > 90\%$ e $A/I > 95\%$ - crescimento normal;
- b) desnutrido atual: $P/A \leq 95\%$ e $A/I > 95\%$ - altura preservada para a idade porém peso atual inferior ao esperado para sua altura real;

- c) desnutrido progressivo: $P/A > 90\%$ e $A/I \leq 95\%$ - comprometimento da estatura, a qual é sempre menor que o padrão (p50), com peso preservado;
- d) desnutrido crônico: $P/A \leq 90\%$ e $A/I \leq 95\%$ - altura e peso para a idade comprometidos.

Para os pacientes compreendidos na faixa etária de 10 a 14 anos foi utilizada a adaptação dos critérios de Waterlow proposta por Veiga *et al.* (1992), que fornece 8 tipos de diagnóstico nutricional:

- a) eutrofia: $P/A > 90\%$ e $< 110\%$ e $A/I > 95\%$;
- b) desnutrição atual: $P/A < 90\%$ e $A/I > 95\%$;
- c) desnutrição progressiva : $P/A > 90\%$ e $A/I \leq 95\%$;
- d) desnutrição crônica: $P/A \leq 90\%$ e $A/I \leq 95\%$;
- e) sobrepeso: $P/A \geq 110\%$ e $< 120\%$ e $A/I > 95\%$;
- f) sobrepeso com déficit de estatura: $P/A \geq 110\%$ e $< 120\%$ e $A/I \leq 95\%$;
- g) obesidade: $P/A > 120\%$ e $A/I > 95\%$;
- h) obesidade com déficit de estatura: $P/A \geq 120\%$ e $A/I \leq 95\%$.

2.7 EXAMES COMPLEMENTARES

2.7.1 Procedimentos utilizados para colheita de material ganglionar

- Punção aspirativa

Indicada em crianças com adenopatias com sinais inflamatórios e flutuação. Realizada a nível ambulatorial com seringa descartável de 20 ml e

agulha descartável estéril 40x12 (18G1½), sendo o material colhido devidamente identificado e encaminhado ao laboratório na própria seringa.

- Biopsia ganglionar

Esse procedimento foi realizado a nível hospitalar, submetendo-se o paciente à anestesia por via inalatória. Sua indicação limitou-se aos seguintes casos:

- a) crianças portadoras de adenopatias há mais de 2 semanas com história de exposição à paciente bacilífero;
- b) reação forte ao teste tuberculínico, e/ou raio X de tórax sugestivo de tuberculose;
- c) crianças com linfadenite aguda e sinais de flogose, febre, hemograma com leucocitose, que não apresentaram melhora até 2 semanas após tratamento antibiótico;
- d) pacientes com comprometimento dos linfonodos das vísceras torácicas (mediastinal e traqueobronquial) ou com enfartamento ganglionar supraclavicular;
- e) presença de linfonodos há mais de 2 semanas, com tamanho superior a 2 cm, em criança cuja investigação inicial, referida anteriormente, resultou negativa.

2.7.2 Métodos de diagnóstico para tuberculose

- Baciloscopia

O material enviado para realização do exame direto e identificação de BAAR foi colhido a nível ambulatorial, através de punção aspirativa do gânglio flutuante e encaminhado ao laboratório na própria seringa, sendo fixado e corado pelo método de Ziehl-Neelsen. Este método baseia-se na capacidade que as micobactérias apresentam em reter fuccina após coloração e fixação pelo calor e não se deixar descorar pela ação do álcool-ácido.

O exame microscópico do esfregaço foi realizado por pessoal especializado e os resultados foram definidos como positivos ou negativos, independente do número de bacilos álcool-ácido resistentes identificados.

• Cultura para BAAR

Os espécimes utilizados para cultura consistiram da secreção purulenta colhida por punção aspirativa e fragmento de linfonodo obtido por biópsia, colocado em frasco estéril contendo solução salina fisiológica. Na impossibilidade do material de biópsia ser enviado imediatamente ao laboratório, foi o mesmo mantido sob refrigeração à 4° C por período não superior a 24 horas e protegido de luz solar.

O material com suspeita de contaminação (recipiente com rolha de algodão ou secreção purulenta colhida de gânglio fistulizado) foi submetido a um processo prévio de descontaminação utilizando-se o método de lauril sulfato de sódio, preconizado pelo Ministério da Saúde.

Utilizou-se como meio de cultura para o isolamento de micobactérias o de Lowenstein-Jensen, O material após semeado foi incubado

a uma temperatura de 35-37° C e as leituras foram realizadas semanalmente até a 8ª semana. Os resultados obtidos foram classificados como positivos ou negativos.

- Identificação do *M. tuberculosis*

A identificação da espécie *M. tuberculosis* foi feita pela observação dos seguintes aspectos: crescimento lento em meio de cultura (em torno de 28 a 30 dias), colônias de coloração creme, rugosas, localizadas na superfície do meio sem alterar a cor do Lowenstein-Jensen.

Quanto ao crescimento em presença de agentes inibidores, testaram-se a sensibilidade do BK ao ácido p-nitrobenzóico (PNB- 500 µ/ml) e sua resistência à hidrazida do ácido tiofeno-2-carboxílico (TCH - 2 /ml).

Em relação aos testes bioquímicos, o *M. tuberculosis* foi identificado pela positividade quanto à produção de niacina e redução do nitrato.

- Teste de sensibilidade do *M. tuberculosis* aos antibióticos e quimioterápicos.

Foi indicado em um paciente com suspeita de resistência primária, realizando-se testes de sensibilidade para isoniazida, rifampicina, pirazinamida, estreptomina, etambutol, etionamida, PNB e TCH.

- Teste Tuberculínico

O teste tuberculínico foi realizado pela técnica de Mantoux em todas as crianças portadoras de adenopatia como método auxiliar de

diagnóstico, independente de vacinação prévia com BCG. Os testes foram realizados no Posto do Marco, pertencente à rede pública, por técnicos treinados pela SESPA.

Preconizada pelo Ministério da Saúde, a tuberculina utilizada foi o PPD RT23, aplicada por via intradérmica no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo, na dose de 0,1 ml, equivalente a 2 TU e correspondente a 5 TU de PPD-S (tuberculina padrão utilizada em diversos países).

A leitura foi realizada entre 72 a 96 horas após a aplicação do teste, medindo-se com régua milimetrada o maior diâmetro transverso da área de induração palpável. Os resultados foram registrados em milímetros utilizando-se a classificação adotada pela OMS:

- a) 0 a 4 mm - não reator - indivíduo não infectado pelo bacilo da tuberculose ou anérgico;
- b) 5 a 9 mm - reator fraco - indivíduo infectado pelo bacilo da tuberculose ou por outras micobactérias;
- c) 10 mm ou mais - reator forte - indivíduo infectado pelo bacilo da tuberculose podendo apresentar doença ou não.

- Exame histopatológico

As espécimes foram obtidas por biopsia ganglionar. Os fragmentos de gânglio foram fixados em formol à 10% incluídos em parafina e os cortes corados com hematoxilina-eosina. Resultado sugestivo de lesão tuberculosa correspondeu ao achado de lesão granulomatosa com presença de

células gigantes tipo Langhans, macrófagos epitelióides e necrose de caseificação central.

- Telerradiografia do Tórax

Utilizada como método complementar de investigação diagnóstica visando a detecção de enfartamento de gânglios mediastinais, lesões parenquimatosas pulmonares, atelectasias e outras. Foi indicada para as crianças submetidas à punção aspirativa ou biópsia ganglionar, bem como para aquelas com história de exposição à paciente comprovadamente bacilífero ou sintomático respiratório.

2.7.3 Exames solicitados para o diagnóstico diferencial de adenopatias

- Hemograma e Velocidade de Hemossedimentação (VHS).

Utilizados, sobretudo, no diagnóstico diferencial com os processos inflamatórios agudos, supurativos e não supurativos, e neoplásicos. Para análise do VHS foi adotado o método de Westergreen, cujos valores considerados normais em crianças situam-se abaixo de 11 mm na primeira hora.

- Imunofluorescência para Toxoplasmose, Elisa para Citomegalovírus e para Epstein Barr.

Exames laboratoriais de triagem foram efetuados para o diagnóstico imunológico de toxoplasmose, citomegalovirose e mononucleose.

Essas patologias cursam com adenopatias e são incluídas no diagnóstico diferencial com a tuberculose ganglionar.

- Bacterioscopia pelo Gram e cultura inespecífica

Exames bacteriológicos solicitados nos pacientes com linfadenite aguda supurativa submetidos à biópsia aspirativa visando a identificação e o isolamento de bactérias piogênicas.

- Exame direto e cultura para fungos

Efetuuou-se a pesquisa de fungos no material obtido por punção aspirativa ou por biópsia ganglionar.

- Mielograma

Realizado em apenas um paciente com suspeita de neoplasia maligna.

- Triagem para HIV

Os testes de triagem para HIV não constituíram uma rotina na investigação diagnóstica das crianças com tuberculose ganglionar. Sua indicação limitou-se aos casos de crianças pertencentes aos grupos de risco para AIDS como aquelas cujos pais eram portadores de HIV, viciados em drogas ou que viviam em condições promíscuas. Crianças portadoras de hemofilia ou com quadro sugestivo de imunodeficiência, representado por infecções oportunistas, também foram consideradas de risco para HIV, assim

como aquelas que não responderam ao tratamento específico para tuberculose.

O teste de triagem para HIV foi indicado para apenas uma criança portadora de tuberculose ganglionar, não reatora ao teste tuberculínico, que não obteve melhora das adenopatias após 6 meses de tratamento específico e apresentou infecção oportunística por *Candida albicans*.

2.8 CRITÉRIOS UTILIZADOS PARA O DIAGNÓSTICO DE ADENOPATIA CERVICAL TUBERCULOSA

Foram considerados com adenopatia cervical de origem tuberculosa os pacientes com cultura positiva ou aqueles que preenchessem, pelo menos, três dos seguintes critérios:

- a) História de contato íntimo e duradouro com paciente portador de tuberculose pulmonar ativa;
- b) Reator forte ao teste tuberculínico;
- c) Baciloscopia positiva para BAAR;
- d) Exame histopatológico sugestivo de tuberculose.

2.9 CONDUTA TERAPÊUTICA

2.9.1 Específica para tuberculose

No início do tratamento o responsável e a criança receberam esclarecimentos sobre a doença, a importância da regularidade na administração de drogas e manutenção do tratamento até o tempo previsto, os

problemas provocados pelo uso incorreto das drogas ou interrupção do tratamento, os possíveis efeitos indesejáveis dos medicamentos e a necessidade de retornar ao ambulatório caso ocorressem.

O tratamento foi desenvolvido em regime ambulatorial utilizando-se o esquema 1 preconizado pelo Ministério da Saúde, abaixo descrito:

Fases do Tratamento	Drogas	PESO DO DOENTE			
		até 20 kg mg/kg/dia	Mais de 20 kg e até 35 kg mg/dia	Mais de 35 kg e até 45 kg mg/dia	Mais de 45 Kg mg/dia
1ª fase (2 meses)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	Z	35	1000	1500	2000
2ª fase (4 meses)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400

* Fonte: Ministério da Saúde.

R - Rifampicina H - Isoniazida Z - Pirazinamida

Foi feita recomendação para administração dos medicamentos em dose única pela manhã, em jejum, diariamente, durante 6 meses. As drogas foram fornecidas a cada 30 dias, devendo a criança comparecer à consulta para controle.

2.9.2 Inespecífica para tuberculose

Para os pacientes que apresentaram quadro agudo de linfadenite inespecífica com sinais inflamatórios locais, acompanhados ou não de sinais

sistêmicos, foi indicada antibioticoterapia à base de derivados da penicilina por um período de 10 dias, após o qual deveriam retornar ao ambulatório para reavaliação. Esses pacientes continuaram sendo acompanhados ambulatorialmente até o desaparecimento da adenopatia.

2.10 CRITÉRIOS DE CURA

Os critérios de cura foram baseados em dados clínicos: desaparecimento dos linfonodos, melhora do estado geral, restabelecimento do apetite e ganho ponderal.

Ao término do tratamento os responsáveis receberam orientação para retornar ao ambulatório caso houvesse reaparecimento da sintomatologia ou surgissem casos semelhantes entre os familiares.

2.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise dos resultados foram aplicados os seguintes testes:

- a) Incidência;
- b) Risco Relativo;
- c) Teste de Kolmogorov-Smirnov;
- d) Teste Exato de Fisher;
- e) Qui-Quadrado.

3 RESULTADOS

3.1 INCIDÊNCIA E RISCO RELATIVO

No período de janeiro de 1995 a dezembro de 1996 foram atendidas 73 crianças, menores de 15 anos, portadoras de adenopatia cervical, residentes na área metropolitana de Belém. Nesse estudo foi observada, para as adenopatias tuberculosas, uma taxa anual de incidência de 1,03 por 100 mil habitantes. Para as adenopatias de outras etiologias a incidência, em 1995, foi igual a 4,27 e em 1996, 6,15 por 100 mil habitantes.

No grupo pesquisado o diagnóstico etiológico de adenopatias cervicais foi estabelecido em 35,6% dos casos (26/73) e as linfadenites inespecíficas foram responsáveis por 64,4% (47/73). O risco relativo da adenopatia ser inespecífica foi quase duas vezes o de ser específica, sendo a diferença estatisticamente significativa. Considerou-se como portadoras de adenite inespecífica as crianças cujas adenopatias apresentaram regressão espontânea ou após uso de antibioticoterapia, não sendo, portanto, submetidas à punção aspirativa, à biópsia ganglionar ou a outros exames complementares (Tabela 1).

Quando foi analisada a relação entre as adenopatias inespecíficas e tuberculosas, o risco relativo das primeiras foi quase quatro vezes maior, com percentuais de casos de 79,7% e 20,3%, respectivamente (Tabela 2).

Comparando-se, de outro lado, somente as adenopatias de etiologias identificadas nesse estudo, constatou-se risco relativo

aproximadamente igual a 1 entre as adenopatias determinadas por outros agentes etiológicos e as de natureza tuberculosa (Tabela 3).

Ainda referente ao grupo de adenopatias específicas observa-se na Tabela 4 que a tuberculose ocorreu em 46,2% dos casos e foi a principal causa de adenopatias com etiologia conhecida; os demais pacientes apresentaram adenopatias causadas por bactérias piogênicas (15,4%), mononucleose (15,4%), toxoplasmose (11,5%), linfoma (7,7%) e esferocitose (3,8%).

Houve um caso com suspeita de imunodeficiência, cuja triagem para HIV resultou negativa, confirmando-se, posteriormente, tratar-se de associação leucose e tuberculose, o qual, para a análise, foi incluído no grupo com adenopatia tuberculosa.

Quadro clínico de linfadenite aguda supurativa foi observado em sete crianças as quais foram submetidas à punção aspirativa e o material encaminhado para coloração pelo Gram e cultura inespecífica. Houve isolamento de bactérias piogênicas em quatro pacientes: dois exames foram positivos para *Staphylococcus aureus* e dois para *Streptococcus pyogenes*. (Tabela 4).

O risco relativo foi calculado para cada uma das adenopatias específicas em relação à tuberculose, sendo a diferença estatística significativa entre a tuberculose e cada uma das demais afecções (Tabela 4).

Tabela 1 – Incidência e risco relativo (RR) de adenopatias cervicais na infância, inespecíficas e específicas, na área metropolitana de Belém/Pa – 1995/1996

Especificação	Positivos		Negativos		RR	IC (95%)
	fi	%	fi	%		
Inespecíficas	47	64,4	26	35,6	1,81**	0,92, 3,56
Específicas	26	35,6	47	64,4		
Total	73	100,0	73	100,0		

Fonte: dados primários

** p< 0.01

Tabela 2 – Incidência e risco relativo (RR) de casos de adenopatias cervicais na infância, inespecíficas e tuberculosa, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996

Especificação	Positivos		Negativos		RR	IC (95%)
	fi	%	fi	%		
Inespecíficas	47	79,7	12	20,3	3,92**	1,6, 9,6
Tuberculose	12	20,3	47	79,7		
Total	59	100,0	59	100,0		

Fonte: dados primários

**p<0.01

Tabela 3 – Incidência e risco relativo (RR) de casos de adenopatias cervicais específicas na infância, tuberculosa e por outras etiologias, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996

Específicas	Positivos		Negativos		RR	IC (95%)
	fi	%	fi	%		
Outras etiologias	14	53,8	12	46,2	1,17 ^{ns}	0,4, 3,5
Tuberculose	12	46,2	14	53,8		
Total	26	100,0	26	100,0		

Fonte: dados primários

ns: p>0.05

Tabela 4 – Incidência e risco relativo (RR) de casos de adenopatias cervicais específicas na infância, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996

Específicas	Positivos		Negativos		RR	IC (95%)	
	fi	%	fi	%			
Tuberculose	12	46,2	14	53,8			
Esferocitose	1	3,8	25	96,2	12,0**	1,4	102,2
Linfoma	2	7,7	24	92,3	6,0**	1,2	30,8
Toxoplasmose	3	11,5	23	88,5	4,0*	1,0	16,7
Bactérias piogênicas	4	15,4	22	84,6	3,0*	0,8	11,2
Mononucleose	4	15,4	22	84,6	3,0*	0,8	11,2

Fonte: dados primários

** p<0.01

* p<0.05

Obs: os dados (fi) da adenopatia tuberculosa foram testados com cada um dos escores das demais afecções (esferocitose, linfoma, etc.)

3.2 DISTRIBUIÇÃO ETÁRIA

Quanto à distribuição etária foi observado nítido predomínio no período pré-escolar tanto para as adenopatias tuberculosas (58,4%) quanto para as adenopatias de outras etiologias (63,9%). A diferença entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa neste estudo (Tabela 5; Figura 1).

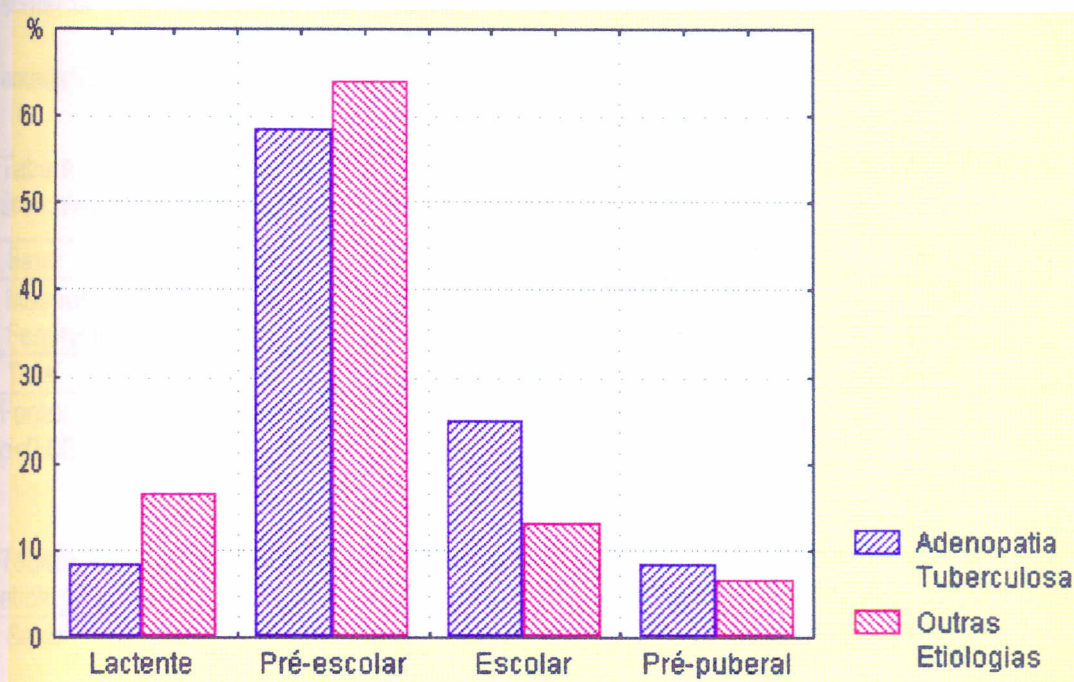
Tabela 5– Distribuição etária das adenopatias cervicais na infância, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.

Categoria	Tuberculosa		Outras etiologias	
	fi	%	fi	%
Recém-nascido	0	0,0	0	0,0
Lactente	1	8,3	10	16,4
Pré-escolar	7	58,4	39	63,9
Escolar	3	25,0	8	13,1
Pré-puberal	1	8,3	4	6,6
Total	12	100,0	61	100,0

Fonte: dados primários

p>0.05

Figura 1– Distribuição das adenopatias cervicais na infância segundo a faixa etária, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.



Fonte: dados primários.

3.3 DISTRIBUIÇÃO POR SEXO

Em relação à proporção sexual das crianças com adenopatias cervicais, inespecíficas e específicas, constatou-se predomínio do sexo masculino, sendo a diferença observada muito significativa do ponto de vista estatístico (Tabela 6).

A análise comparativa relativa ao sexo entre o grupo com adenopatia cervical tuberculosa e aquele com adenopatia cervical de outras etiologias, identificadas nesse estudo, não revelou diferença estatisticamente significativa, ocorrendo em ambos os grupos maior proporção de casos em pessoas do sexo masculino (Tabela 7; Figura 2).

O exame das proporções no que diz respeito ao sexo em crianças somente com adenopatia tuberculosa também não revelou diferença estatisticamente significativa (Tabela 7).

Tabela 6 – Distribuição por sexo das adenopatias cervicais na infância, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.

Sexo	fi	%
Masculino	53	72,6
Feminino	20	27,4
Total	73	100,0

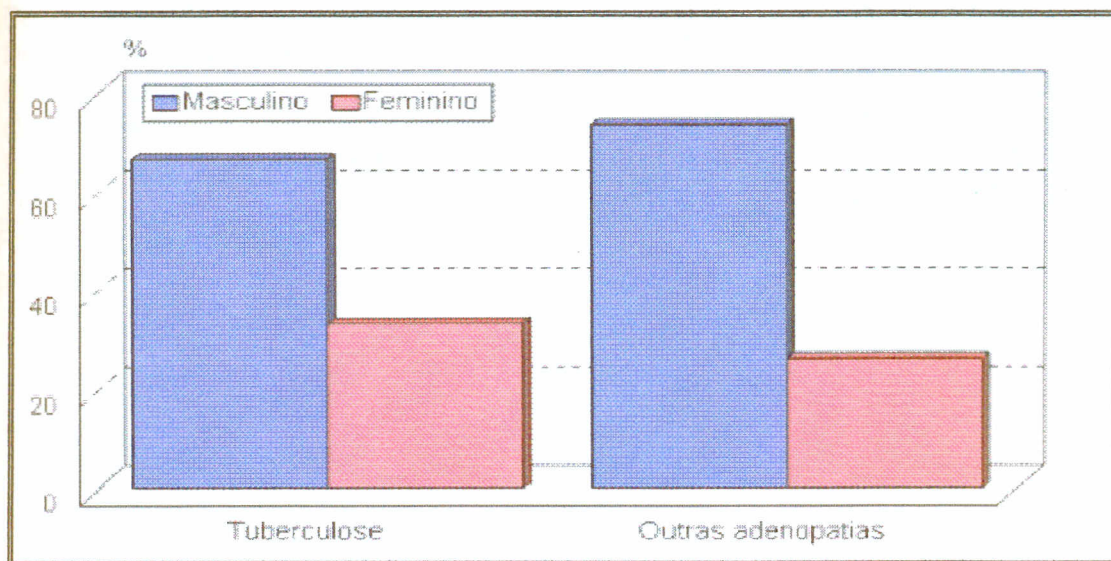
Fonte: dados primários
 $p < 0.0001$

Tabela 7 – Distribuição das adenopatias cervicais tuberculosa e por outras etiologias, segundo o sexo, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.

Sexo	Tuberculosa		Outras etiologias	
	fi	%	fi	%
Masculino	8	66,7	45	73,8
Feminino	4	33,3	16	26,2
Total	12	100,0	61	100,0

Fonte: dados primários
 $p > 0.05$

Figura 2 – Distribuição por sexo das adenopatias cervicais tuberculosa e de outras etiologias, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.



Fonte: dados primários

3.4 DISTRIBUIÇÃO QUANTO AO ESTADO NUTRICIONAL

Os dados sobre o estado nutricional mostram certa similitude entre os dois grupos, sendo que cerca de 50% das crianças foram consideradas eutróficas e as demais com diversas formas de desnutrição – atual, pregressa e crônica. O estudo das condições nutritivas não revelou criança com sinais clínicos de desnutrição do III grau descritos por Marcondes *et al.* (1985) e o teste estatístico empregado não mostrou diferença significativa entre os dois grupos (Tabela 8; Figura 3).

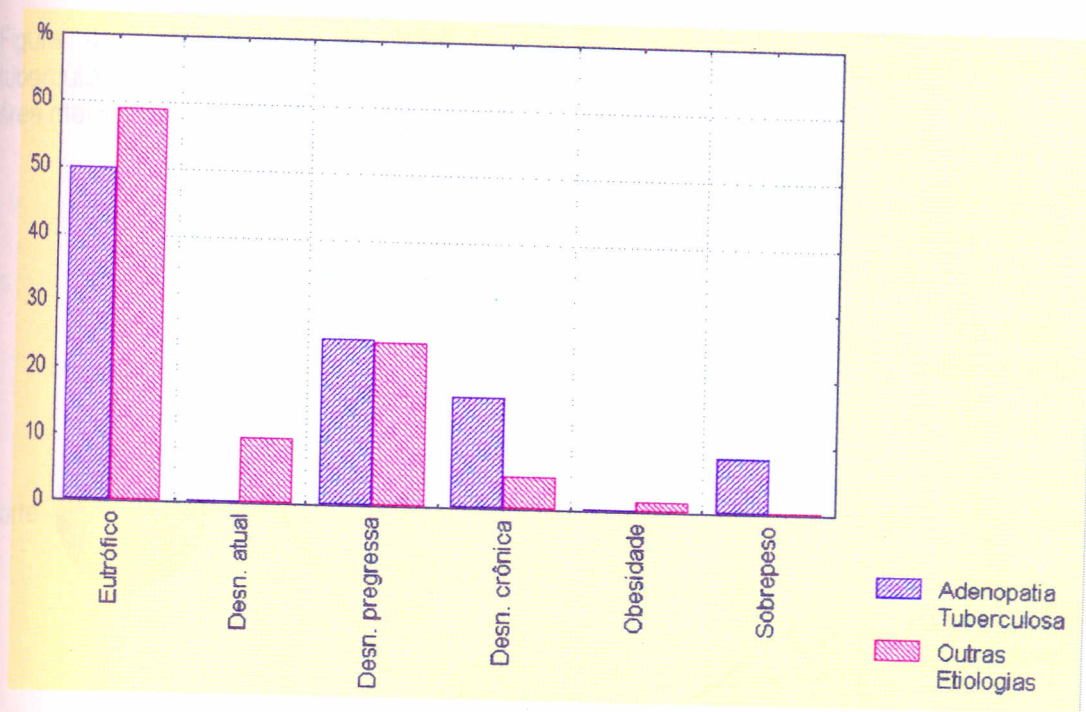
Tabela 8 – Distribuição das adenopatias cervicais tuberculosa e de outras etiologias segundo o estado nutricional, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.

Especificação	Tuberculosa		Outras etiologias	
	fi	%	fi	%
Eutrófico	6	50,0	36	59,0
Desnutrição atual	0	0,0	6	9,9
Desnutrição pregressa	3	25,0	15	24,6
Desnutrição crônica	2	16,7	3	4,9
Obesidade	0	0,0	1	1,6
Sobrepeso c/ comprom. estatura	1	8,3	0	0,0
Total	12	100,0	61	100,0

Fonte: dados primários

$p > 0.05$

Figura 3 – Estado nutricional de crianças com adenopatia cervical tuberculosa e de outras etiologias, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.



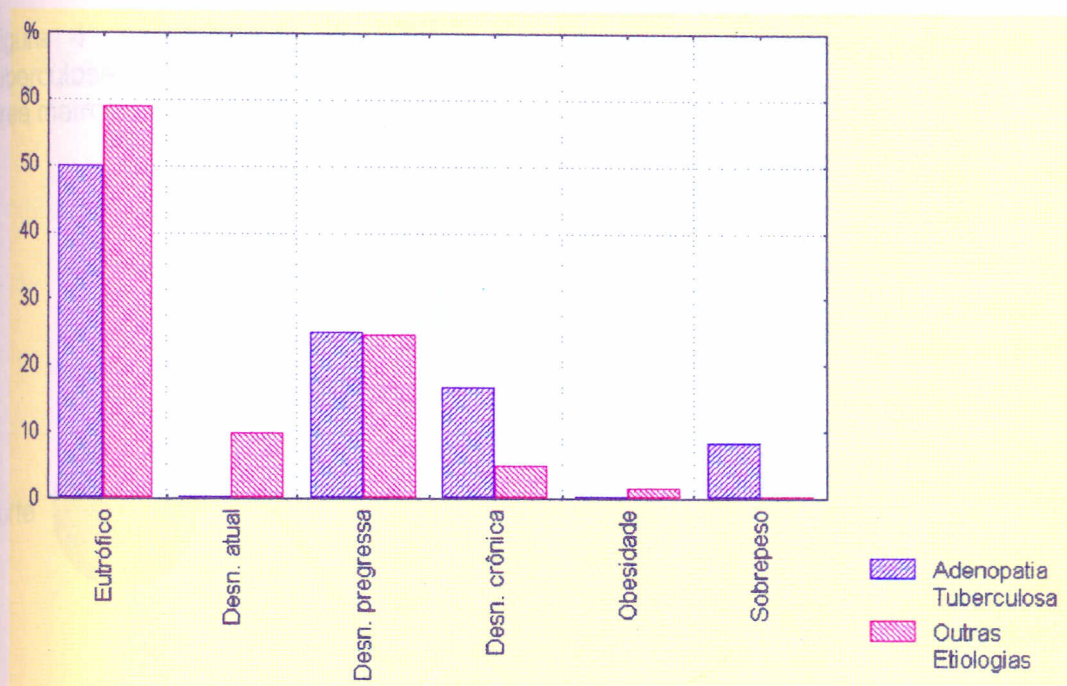
Fonte: dados primários

3.5 DISTRIBUIÇÃO QUANTO À FONTE DE INFECÇÃO

Na Figura 4 verifica-se que entre as 73 crianças que participaram do estudo, 16 tinham sido expostas a pacientes bacilíferos e entre estas 25% desenvolveram tuberculose ganglionar. Entretanto, entre os 57 pacientes com exposição não conhecida, 8 apresentaram adenopatia tuberculosa, representando 14% desses casos.

O risco relativo obtido revela que a chance de desenvolver tuberculose ganglionar foi 1.78 vezes maior nas crianças cuja fonte de infecção foi identificada embora a diferença não tenha sido significativa do ponto de vista estatístico (Tabela 9).

Figura 3 – Estado nutricional de crianças com adenopatia cervical tuberculosa e de outras etiologias, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.



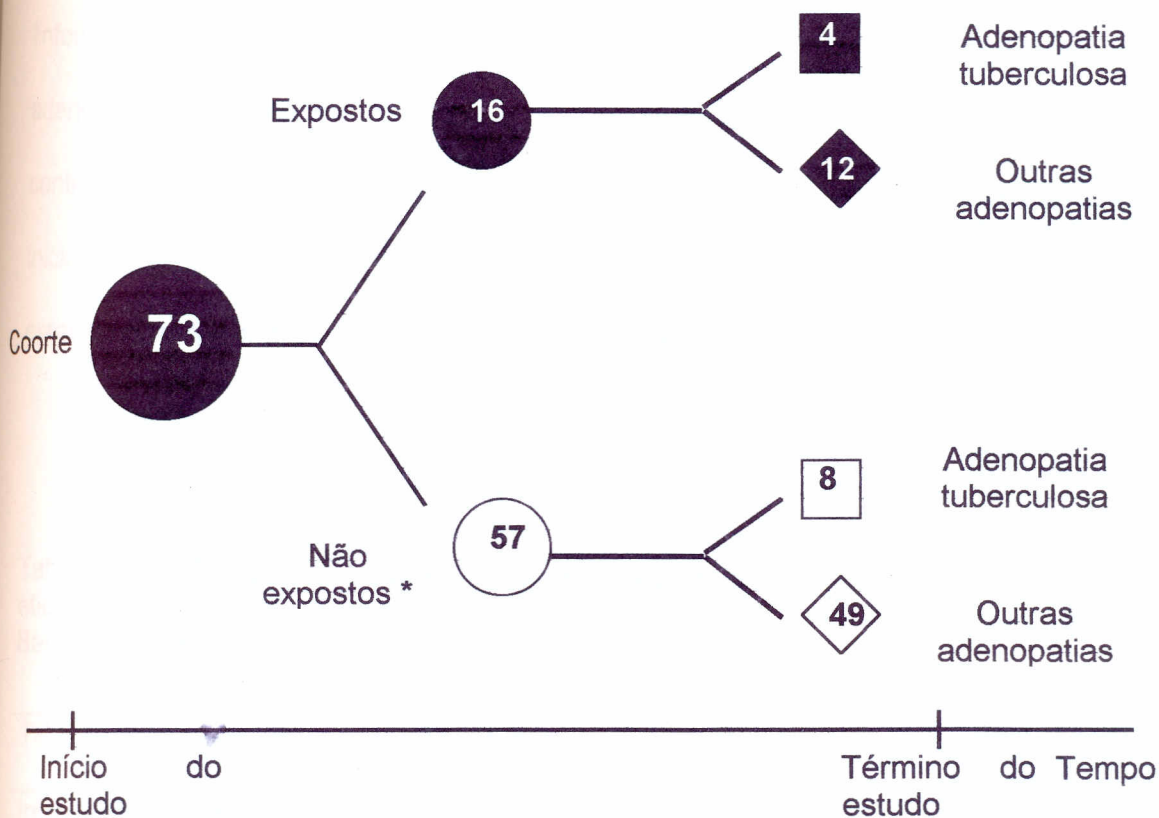
Fonte: dados primários

3.5 DISTRIBUIÇÃO QUANTO À FONTE DE INFECÇÃO

Na Figura 4 verifica-se que entre as 73 crianças que participaram do estudo, 16 tinham sido expostas a pacientes bacilíferos e entre estas 25% desenvolveram tuberculose ganglionar. Entretanto, entre os 57 pacientes com exposição não conhecida, 8 apresentaram adenopatia tuberculosa, representando 14% desses casos.

O risco relativo obtido revela que a chance de desenvolver tuberculose ganglionar foi 1.78 vezes maior nas crianças cuja fonte de infecção foi identificada embora a diferença não tenha sido significativa do ponto de vista estatístico (Tabela 9).

Figura 4 – Diagrama da coorte de crianças com adenopatia cervical tuberculosa e de outras etiologias, segundo a exposição à fonte tuberculosa, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.



Fonte: dados primários

* exposição ignorada à tuberculose

Tabela 9– Relação entre exposição à fonte de infecção tuberculosa e a presença de adenopatia cervical tuberculosa e de outras etiologias em crianças, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.

Exposição	Tuberculosa	Outras etiologias	Risco Relativo (RR)
Sim	4	12	1,78 ^{ns}
Não*	8	49	

Fonte: dados primários

* exposição ignorada à tuberculose

ns: $p > 0.05$

3.6 DURAÇÃO DOS SINTOMAS

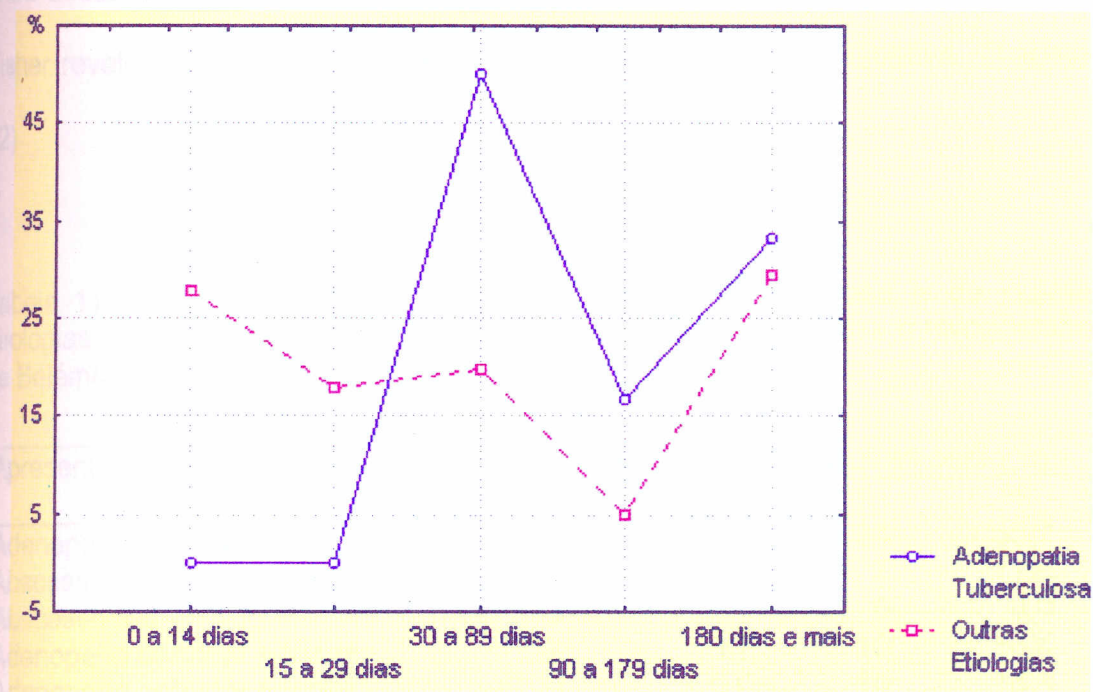
A análise do tempo compreendido entre o aparecimento do linfonodo e a consulta inicial mostrou que há maior incidência de casos de adenopatia tuberculosa com duração de sintomas superior a 30 dias, ao contrário do que se observou nas demais adenopatias, onde o atendimento inicial ocorreu com maior frequência no 1º mês de doença, sendo a diferença estatisticamente significativa (Tabela 10; Figura 6).

Tabela 10 – Distribuição das adenopatias cervicais tuberculosa e de outras etiologias segundo a duração dos sintomas, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.

Tempo	Tuberculosa		Outras etiologias	
	fi	%	fi	%
Inferior a 15 dias	0	0,0	17	27,9
15 a 29 dias	0	0,0	11	18,0
30 a 89 dias	6	50,0	12	19,7
90 a 179 dias	2	16,7	3	4,9
180 dias ou mais	4	33,3	18	29,5
Total	12	100,0	61	100,0

Fonte: dados primários
 $p < 0.05$

Figura 5 – Adenopatias cervicais de origem tuberculosa e de outras etiologias em crianças, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.



Fonte: dados primários.

3.7 DISTRIBUIÇÃO QUANTO À FORMA DE APRESENTAÇÃO CLÍNICA.

A presença de adenopatia cervical assintomática, de duração variável, foi a principal manifestação clínica observada na consulta inicial, tanto nos casos de etiologia tuberculosa (58,3%) quanto nos de outras etiologias (55,7%), não havendo diferença significativa entre os dois grupos, quando se examina o conjunto, através do teste de Kolmogorov-Smirnov (Tabela 11).

Abscesso flutuante ou adenopatia cervical, acompanhados de febre, representando 11,5% e 16,4% dos casos, respectivamente, foram

encontrados somente em crianças não tuberculosas. Abscesso frio foi verificado em 3 casos de tuberculose ganglionar (25%). A análise comparativa entre abscesso flutuante + febre e abscesso frio, através do teste Exato de Fisher revelou que a diferença é estatisticamente muito significativa. (Tabela 12)

Tabela 11– Distribuição das adenopatias cervicais tuberculosa e de outras etiologias segundo a apresentação clínica em crianças, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.

Apresentação clínica	Tuberculosa		Outras etiologias	
	fi	%	fi	%
Adenopatia cervical	7	58,3	34	55,7
Abscesso flutuante + febre	0	0,0	7	11,5
Abscesso frio	3	25,0	0	0,0
Adenopatia cervical + tosse	2	16,7	10	16,4
Adenopatia cervical + febre	0	0,0	10	16,4
Total	12	100,0	61	100,0

Fonte: dados primários
 $p > 0.05$

Tabela 12 – Análise comparativa entre abscesso flutuante com febre e abscesso frio em crianças com adenopatia cervical tuberculosa e de outras etiologias, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.

Apresentação clínica	Tuberculosa	Outras etiologias
Abscesso flutuante + febre	0	7
Abscesso frio	3	0

Fonte: dados primários
 $p < 0.01$

3.8 DISTRIBUIÇÃO QUANTO AO COMPROMETIMENTO DAS CADEIAS GANGLIONARES

Em relação às cadeias ganglionares comprometidas verificou-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos estudados; em ambos foi observado envolvimento de duas ou mais cadeias separadas de gânglios, ou seja, comprometimento considerado generalizado (Tabela 13 e 14; Figura 7).

Tabela 13 – Distribuição das adenopatias cervicais tuberculosa e de outras etiologias segundo o comprometimento das cadeias ganglionares, na área metropolitana de Belém/PA - 1995/1996.

Especificação	Tuberculosa		Outras etiologias	
	fi	%	fi	%
Cervical	1	8,3	21	34,4
Submandibular*	1	8,3	6	9,8
Occipital*	0	0,0	4	6,6
Retro-auricular*	0	0,0	1	1,6
Axilar	0	0,0	0	0,0
Inguinal*	1	8,3	0	0,0
Generalizada	9	75,1	29	47,6
Total	12	100,0	61	100,0

Fonte: dados primários

p>0.05

* além do comprometimento cervical

Tabela 14 – Análise do comprometimento cervical isolado e generalizado em crianças com adenopatia, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996

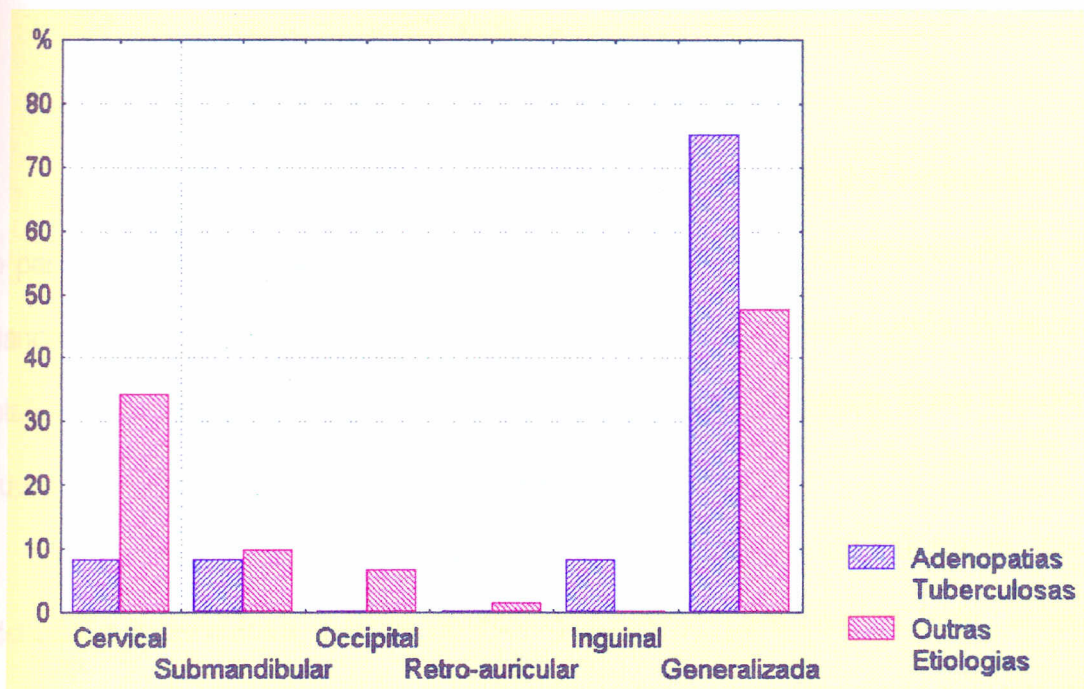
Especificação	Tuberculosa	Outras etiologias
Cervical	1	11
Generalizada*	11	40

Fonte: dados primários

p>0.05

* cervical e outras cadeias ganglionares

Figura 6 – Cadeias ganglionares comprometidas nas adenopatias tuberculosa e de outras etiologias em crianças, na área metropolitana de Belém/ PA – 1995/1996.



Fonte: dados primários

3.9 CARACTERÍSTICAS DOS LINFONODOS

No que diz respeito à exploração dos linfonodos quanto ao tamanho, sensibilidade, mobilidade, consistência e coalescência, não houve diferença entre as adenopatias tuberculosas e aquelas de outras etiologias.

3.10 REAÇÃO TUBERCULÍNICA (PPD)

Ao ser analisada a relação entre o teste tuberculínico e a presença ou ausência de adenopatia cervical tuberculosa, através do *screening test*, obtivemos os seguintes resultados:

- a) Sensibilidade: 63,6%
- b) Especificidade: 94,6%
- c) Valor preditivo do teste positivo: 70,0%
- d) Valor preditivo do teste negativo: 92,9%

Vale ressaltar que todas as crianças receberam BCG intradérmico no primeiro ano de vida e que, para análise estatística, foram excluídas as crianças com resultado não reator, cuja leitura foi realizada após o tempo estabelecido pelo Ministério da Saúde. A diferença estatística entre os dois grupos referidos na tabela 15 é altamente significativa.

Quando foi analisado somente o grupo de crianças com adenopatia tuberculosa o teste de Mantoux (PPD), com reação forte, esteve presente em 63,6% dos casos, no entanto, a diferença encontrada em relação ao reator fraco e não reator não foi estatisticamente significativa (Tabela 16; Figura 7).

Tabela 15— Reação tuberculínica nas crianças portadoras de adenopatia cervical tuberculosa e de outras etiologias, na área metropolitana de Belém/PA - 1995/1996.

Especificação	Tuberculosa	Outras etiologias
Teste (+) *	7	3
Teste (-) **	4	52

Fonte: dados primários

* Teste positivo significa Reator forte

**Teste negativo significa Reator fraco ou Não reator

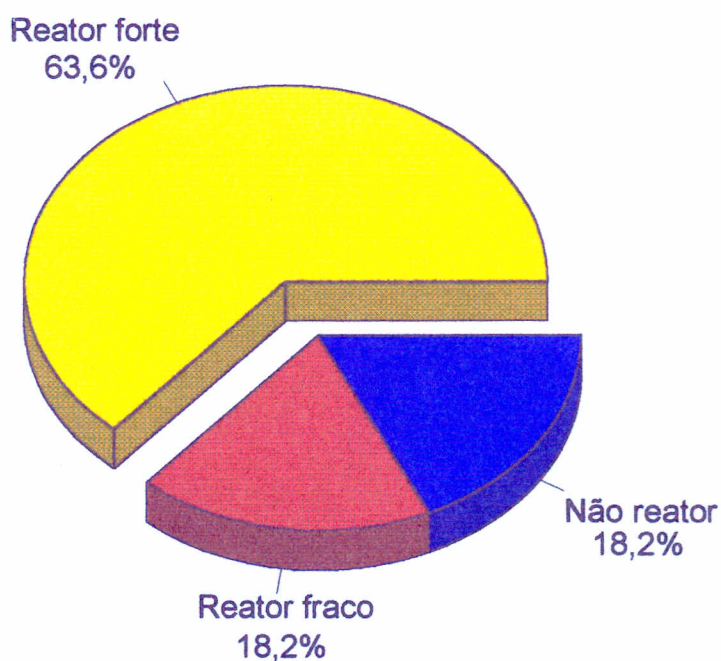
p<0.001

Tabela 16– Reação tuberculínica em crianças com adenopatia cervical tuberculosa, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.

PPD	fi	%
Não reator	2	18,2
Reator fraco	2	18,2
Reator forte	7	63,6
Total	11	100,0

Fonte: dados primários
 $p > 0.05$

Figura 7 – Reação tuberculínica em crianças com adenopatia tuberculosa, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.



Fonte: dados primários

3.11 EXAMES BACTERIOLÓGICOS

Os exames bacteriológicos realizados consistiram na baciloscopia e cultura de material proveniente dos gânglios cervicais. A cultura positiva foi o

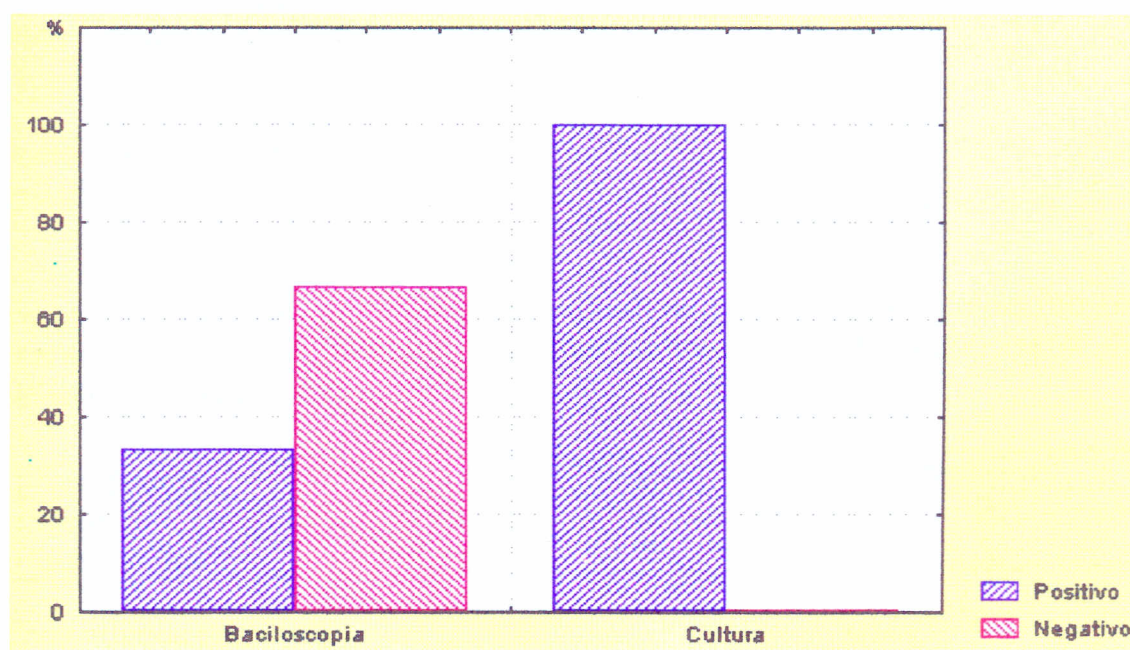
elemento mais significativo para o diagnóstico de tuberculose. Nas crianças com baciloscopia e cultura não realizados o diagnóstico foi presuntivo e estabelecido através do quadro clínico e epidemiológico, PPD reator forte, histopatológico compatível e resposta à terapêutica específica para tuberculose (Tabela 17; Figura 9).

Tabela 17 – Exames bacteriológicos em crianças com adenopatia cervical tuberculosa, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.

Especificação	Baciloscopia		Cultura	
	fi	%	fi	%
Positivo	1	33,3	9	100,0
Negativo	2	66,7	0	0,0
Total	3	100,0	9	100,0

Fonte: dados primários
 $p < 0.01$

Figura 8 – Exames bacteriológicos realizados em crianças com adenopatia tuberculosa, na área metropolitana de Belém/PA - 1995/1996.



Fonte: dados primários

3.12 EXAME HISTOPATOLÓGICO

O exame histopatológico foi realizado em 15 pacientes, obtendo-se os seguintes resultados: 2 pacientes com linfoma tipo Hodgkin e 8 com tuberculose ganglionar, correspondendo a 13,3% e 53,4%, respectivamente. Em 5 crianças foi observado linfadenite crônica inespecífica (33,3%).

No grupo com tuberculose, lesão histológica sugestiva mostrou-se presente em 88,9% dos casos, sendo este resultado estatisticamente significativo (Tabela 18). A análise comparativa entre a cultura e o exame histopatológico não revelou diferença estatisticamente significativa ao teste Exato de Fisher (Tabela 19; Figura 9).

Tabela 18 – Exame histopatológico em crianças com adenopatia cervical tuberculosa, na área metropolitana de Belém, Pará – 1995/1996.

Especificação	fi	%
Compatível com tuberculose	8	88,9
Não compatível com tuberculose	1	11,1
Total	9	100,0

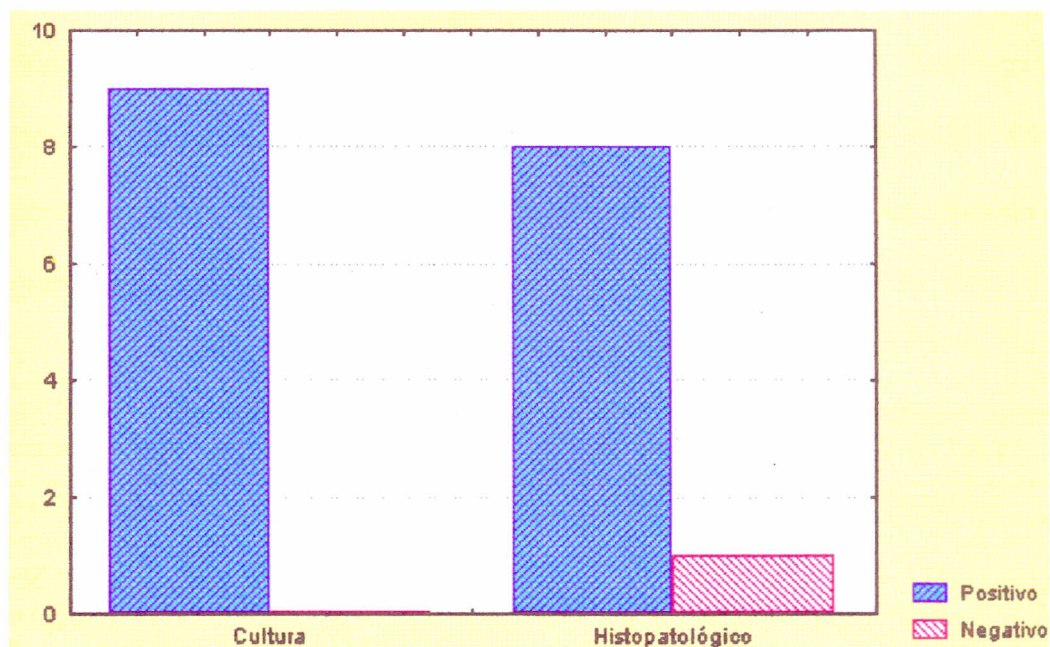
Fonte: dados primários
 $p < 0.05$

Tabela 19 – Análise comparativa entre a cultura e o exame histopatológico em crianças com adenopatia cervical tuberculosa, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.

Especificação	Positivo	Negativo
Cultura	9	0
Histopatológico	8	1

Fonte: dados primários
 $p > 0.05$

Figura 9 – Cultura para BAAR e histopatológico em crianças com adenopatia cervical tuberculosa, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996



Fonte: dados primários

3.13 RADIOGRAFIA DE TÓRAX

O achado de comprometimento pulmonar associado, representado por adenomegalia hilar ou imagens parenquimatosas, esteve presente em 3 pacientes (27,3%), não sendo este dado estatisticamente significativo (Tabela 20).

Tabela 20– Comprometimento pulmonar em crianças com adenopatia cervical tuberculosa, na área metropolitana de Belém/PA - 1995/1996.

Especificação	fi	%
Normal	8	72,7
Sugestivo de Tuberculose	3	27,3
Total	11	100,0

Fonte: dados primários
 $p > 0.05$

3.14 PROCEDIMENTOS DIAGNÓSTICOS

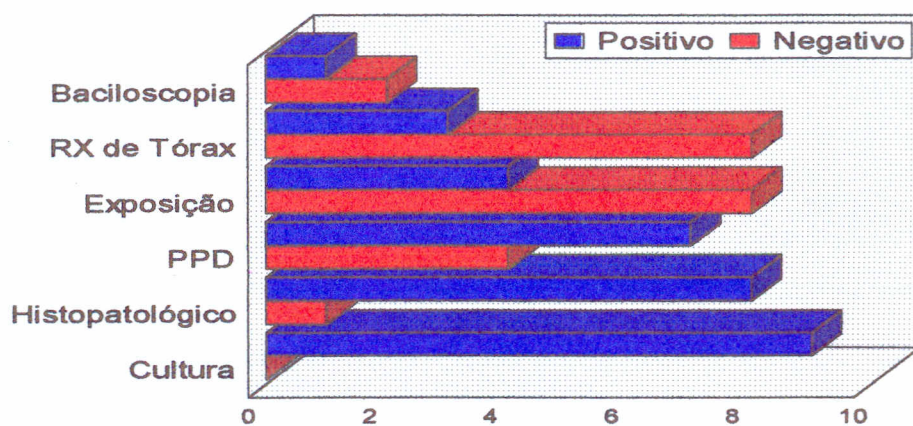
A análise estatística dos procedimentos utilizados para o diagnóstico de tuberculose ganglionar, através do teste de Kolmogorov-Smirnov, revelou que os melhores exames, em ordem crescente, foram: PPD, exame histopatológico e cultura para BAAR. A diferença com os demais foi altamente significativa (Tabela 21; Figura 11).

Tabela 21 – Procedimentos utilizados para o diagnóstico de adenopatia cervical tuberculosa em crianças, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.

Especificação	Positivo	Negativo
Baciloscopia	1	2
RX de tórax	3	8
Contágio	4	8
PPD	7	4
Histopatológico	8	1
Cultura	9	0

Fonte: dados primários
 $p < 0.01$

Figura 10 – Métodos utilizados para o diagnóstico de tuberculose Ganglionar em crianças, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.



Fonte: dados primários

3.15 RESPOSTA TERAPÊUTICA

Estabelecido o diagnóstico, 11 pacientes receberam tratamento padronizado pelo Ministério da Saúde e foram considerados curados. Apenas um paciente não foi tratado por não ter sido localizado no endereço fornecido. Uma criança, ao término do tratamento, apresentava o quadro clínico inalterado e, posteriormente, verificou-se tratar-se de associação tuberculose/leucemia linfóide aguda, tendo apresentado desaparecimento da adenopatia após tratamento antineoplásico (Tabela 22).

Tabela 22 – Resposta terapêutica observada em crianças com adenopatia cervical tuberculosa, na área metropolitana de Belém/PA – 1995/1996.

Especificação	fi	%
Curado	11	91,7
Não realizado	1	8,3
Total	12	100,0

Fonte: dados primários

4 DISCUSSÃO

A taxa anual de incidência de adenopatia cervical tuberculosa em crianças neste estudo, na área metropolitana de Belém, foi de 1,03 casos por 100 mil habitantes para os anos de 1995 e 1996. Nas adenopatias de outras etiologias a incidência, na mesma região, foi de 4,27 e 6,15 por 100 mil habitantes nos anos de 1995 e 1996, respectivamente. É possível que estes dados estejam subestimados uma vez que nem todos os postos de saúde e hospitais encaminharam pacientes para atendimento no ambulatório do Hospital Ofir Loiola no período de estudo.

A análise da coorte de 73 crianças demonstrou que as linfadenites inespecíficas ocorreram em 64,4% dos casos (47/73) e as específicas em 35,6% (26/73). Embora Knight *et al.* (1982) tenham conseguido identificar a causa específica da linfadenopatia em 41% de seus pacientes, mesmo após a realização de exame histopatológico e cultura, é possível que a inclusão de técnicas laboratoriais visando a identificação de outros agentes, principalmente os vírus, possa reduzir o número de casos de etiologia desconhecida. Segundo Cervantes & Jotz (1993) os vírus são os principais responsáveis pelas linfadenites cervicais em crianças, determinando quadros agudos, generalizados, com involução espontânea. Exceção feita ao HIV que, além de causar adenopatias, também favorece a progressão de infecção para doença tuberculosa, em virtude do comprometimento da imunidade celular que provoca.

Dentre as adenopatias de etiologia conhecida, demonstradas na tabela 3, ressalta-se a importância da tuberculose que, nesta casuística, foi

responsável por 46,2% dos casos estudados (12/26), o que pode ser justificado por ser o Pará uma área endêmica da doença onde as condições sócio-econômicas da população favorecem a manutenção da infecção tuberculosa em níveis elevados. Em menor escala foram encontradas adenopatias decorrentes de bactérias piogênicas (15,4% - 4/26), mononucleose (15,4% - 4/26), toxoplasmose (11,5% - 3/26), linfoma (7,7% - 2/26) e esferocitose (3,8% - 1/26)(Tabela 4). Nas observações de Murty (1976), dentre 560 crianças com linfadenite, a tuberculose foi responsável por 20,5% dos casos (115/560), sendo superada apenas por quadros agudos supurativos (67,1% - 376/560). As doenças malignas e as adenites crônicas foram detectadas em 7,9% (44/560) e 4,5% (25/560), respectivamente.

Sete pacientes apresentaram linfadenite aguda supurativa e foram submetidos à punção aspirativa para realização de cultura inespecífica. O isolamento de bactérias piogênicas ocorreu em 4 crianças: dois exames positivos para *Staphylococcus aureus* e dois para *Streptococcus pyogenes*; nas demais a cultura resultou negativa e as crianças apresentaram regressão das adenopatias com antibióticos.

É possível que a antibioticoterapia introduzida na fase inicial do processo inflamatório agudo, por orientação dos médicos que realizaram o primeiro atendimento nos postos de saúde ou iniciativa dos próprios responsáveis pelos pacientes, possa ter interferido nas provas bacteriológicas impedindo o crescimento de bactérias piogênicas *in vitro* ou, também, determinando a regressão das adenopatias causadas por bactérias sensíveis aos antimicrobianos utilizados. Segundo Murty (1976), infecções causadas por

germes piogênicos consequentes a processos inflamatórios localizados em amígdalas, adenóides, dermatoses infectadas, comumente levam ao enfartamento de linfonodos cervicais.

Tumores malignos envolvendo cabeça e pescoço também podem ocorrer em crianças. Para Jaffe & Jaffe (1973), 80% dos nódulos cervicais isolados são inflamatórios e somente 20% são de etiologia neoplásica, sendo os linfomas (Hodgkin e não Hodgkin) os principais representantes do grupo de doenças malignas do sistema reticuloendotelial.

No Estado do Pará, no período de 1989-1991, foram notificados à SESPA 29 casos de neoplasias de linfonodos em crianças abaixo de 15 anos.

Dados fornecidos pelo Registro Hospitalar de Câncer do Hospital Ofir Loiola, serviço de referência em oncologia para o norte e nordeste do país e responsável por cerca de 80% dos casos notificados à SESPA, revelaram que, em 1995, em menores de 14 anos, foram diagnosticados 5 pacientes com neoplasia de linfonodos e 25 pacientes com comprometimento do sistema hematológico retículo-endotelial envolvendo a topografia de cabeça e pescoço. Entre os pacientes estudados nesse trabalho, foram observados 3 casos de doenças malignas: dois linfomas e um caso de leucemia linfóide aguda, esta última associada à tuberculose ganglionar a qual, para análise, foi incluída no grupo com tuberculose (Tabela 4). Acredita-se que nessa criança o estado de imunossupressão provocado pela leucemia linfóide tenha favorecido a infecção pelo BK, embora a associação tuberculose e neoplasia seja mais comumente encontrada nos linfomas e infecções por HIV, onde ocorre com mais freqüência disfunção da imunidade celular (Albano & Pizzo, 1988).

A contribuição do HIV para o aumento da incidência na tuberculose tem sido bem definida na literatura atual (Snider & Roper, 1992; Starke *et al.*, 1992; Ellner *et al.*, 1993; Inselman, 1996).^{*} Na faixa pediátrica, a introdução do HIV no organismo se faz principalmente por transmissão vertical e a maioria dos casos de AIDS costuma aparecer antes do 2º ano de vida, idade em que apenas um pequeno grupo de crianças foi exposto ao *M. tuberculosis* (Crofton *et al.*, 1992).^{*} Entretanto, segundo Chaulet (1992), a epidemia pelo HIV poderá determinar pelo menos duas conseqüências sobre a tuberculose na infância: um maior risco de desenvolver a doença em crianças contaminadas por HIV por transmissão materna e maior risco de infecção tuberculosa, no grupo pediátrico, em virtude do aumento de adultos infectados por HIV e *M. tuberculosis*.

Shriner *et al.* (1992), realizaram estudo comparativo sobre a linfadenite por micobactérias entre pessoas infectadas pelo HIV e controles soro negativos e observaram que, no primeiro grupo, a tuberculose apresentou-se como uma doença multifocal e associada a sintomas sistêmicos tais como febre, perda de peso e outras evidências de tuberculose no parênquima pulmonar ou extrapulmonar. Outro aspecto importante, abordado por Snider & Roper (1992), diz respeito à dificuldade em estabelecer o diagnóstico precoce de tuberculose nos pacientes soropositivos para HIV, uma vez que a falta de resposta ao teste tuberculínico e a perda da especificidade do quadro de doença pulmonar, com infiltrados não cavitários nos pulmões, associada à rápida progressão da doença, têm levado a altas taxas de mortalidade.

Nesta casuística, somente uma criança com linfadenite tuberculosa apresentou quadro clínico sugestivo de imunodeficiência com reação tuberculínica negativa, infecção oportunística por *Candida albicans* e nenhum sinal de melhora após 6 meses de tratamento específico para tuberculose. Esta criança foi submetida a exames para pesquisa de HIV, com resultado negativo, sendo posteriormente confirmado o diagnóstico de leucemia linfóide aguda associada à tuberculose ganglionar.

Relatos sobre doença causada por micobactérias não tuberculosas começaram a aparecer na década de 1950 e recentemente têm sido descrita por alguns autores como importante causa de linfadenite cervical na infância (Lai *et al.*, 1984; Joshi *et al.*, 1989; Sigalet *et al.*, 1992; Colville, 1993). Sua incidência costuma ser maior em pacientes portadores de HIV e em países com baixa prevalência de tuberculose, pois a presença de infecção pelo BK parece determinar certo impedimento contra a infecção por outras micobactérias e vice-versa (Starke *et al.*, 1992). A importância de sua identificação deve-se ao fato das micobactérias não tuberculosas apresentarem resistência ao tratamento com as drogas tuberculostáticas habituais.

No Estado do Pará, Leão *et al.* (1991;1994) relataram dois casos de linfadenopatia cervical causada por *M. fortuitum* em adultos. No grupo de crianças estudadas não foi observado nenhum caso de micobacteriose atípica, talvez porque as condições sócio-econômicas da população estudada favoreçam a infecção pelo *M. tuberculosis* ou ainda pela falta de diagnóstico preciso na identificação do agente (técnica disponível somente em laboratórios de pesquisa).

A análise do risco relativo revelou que frente a uma criança com adenopatia cervical há um risco 3,92 vezes maior da etiologia não ser tuberculosa (Tabela 2).

Segundo Cantrell *et al.* (1975), em relação à faixa etária, nos países onde a tuberculose apresenta alta prevalência, o envolvimento do sistema linfático costuma ocorrer durante a infância e em países com baixa prevalência, a doença tende a atingir adultos jovens. Atualmente, nos locais onde as taxas de tuberculose são elevadas, esse modelo epidemiológico pode ser justificado pela exposição ao bacilo em fases precoces da vida e manutenção da hipersensibilidade e imunidade celular pela frequente exposição ao BK. Em locais onde a tuberculose não é prevalente a exposição inicial ocorre em fases mais avançadas da vida, além do que a ausência de reestimulação através do contato com o BK pode determinar diminuição ou até desaparecimento da resposta imune, favorecendo a reativação de focos antigos naqueles indivíduos infectados durante a infância (Haas & Prez, 1995). Este aspecto não foi observado por Dandapat *et al.* (1990), em Orissa, Índia, onde a tuberculose é prevalente, mas foi verificado predomínio de linfadenite tuberculosa na 2ª e 3ª décadas da vida.

Na faixa pediátrica, Barraza & Salamon (1970) observaram, no Chile, maior incidência de tuberculose ganglionar em crianças escolares (7 a 10 anos exclusive). No Piauí, nordeste do Brasil, em 11 casos de tuberculose ganglionar, identificados por Costa *et al.* (1991), 72,7% ocorreram em crianças entre 0-4 anos. No presente estudo, a análise dos resultados revelou uma concentração de casos no grupo pré-escolar (2 a 6 anos) ficando, portanto,

numa faixa intermediária entre o observado em crianças chilenas e nas do nordeste brasileiro (Tabela 5; Figura 1).

As adenopatias cervicais, de modo geral, afetaram mais crianças do sexo masculino (Tabela 6). Quando foram analisadas somente as crianças com adenopatia tuberculosa, embora o predomínio do sexo masculino tenha sido 2:1, a proporção sexual não mostrou diferença estatística significativa, talvez porque nesta faixa etária as crianças estejam sujeitas aos mesmos agravos (Tabela 7). A predominância da linfadenite tuberculosa foi observada em crianças do sexo masculino por Murty (1976), Campos *et al.* (1988), Azambuja (1989) e Moura *et al.* (1994), em estudos sobre todas as formas de tuberculose na infância. Kheiry & Ahmed (1992), contudo, não perceberam diferença entre os sexos e Dandapat *et al.* (1990) verificaram ligeiro predomínio no sexo feminino, numa relação de 1,2:1, ao analisar linfadenite tuberculosa em pacientes de qualquer faixa etária. Talvez este último achado seja decorrente de hábitos religiosos e culturais observados na Índia.

Os fatores responsáveis pelo aumento da incidência de tuberculose nos países desenvolvidos não são os mesmos que mantêm a doença em níveis elevados nos países em desenvolvimento. Nos EUA a imigração de pessoas procedentes de países com alta prevalência de tuberculose, surtos epidêmicos em instituições congregativas, aumento do consumo de drogas, deterioração das condições de vida e, sem dúvida, o advento da AIDS têm sido responsabilizados pelo ressurgimento da

tuberculose (Snider & Roper, 1992; Tuberculosis..., 1992; Ellner *et al.*, 1993; Cantwell *et al.*, 1994).

Nos países em desenvolvimento a baixa renda, a desnutrição, o analfabetismo, as condições sub-humanas de habitação resultantes, entre outras causas, da imigração desordenada de outros locais, principalmente do interior, a falta de acesso ao sistema de saúde e a recente epidemia de AIDS são fatores que favorecem a infecção tuberculosa e sua progressão para doença (Gerhardt Filho & Hijjar, 1993).

Murty (1976) estudou crianças de vários estratos sociais e observou que 58% delas pertenciam à classe baixa, 30% à classe média e apenas 12% à classe alta; daí sua afirmativa que "tuberculose é doença de pessoas pobres". Na casuística apresentada, a incidência de tuberculose ganglionar em classes sociais mais elevadas não pôde ser analisada, uma vez que a amostra foi representada por crianças de baixo nível sócio-econômico.

De acordo com Starke *et al.* (1992) o comprometimento do estado nutricional dos pacientes expostos a uma fonte de infecção bacilífera contribui para o aumento da morbidade da tuberculose.

Na tabela 8 verifica-se que entre as crianças paraenses estudadas, 25% apresentaram desnutrição pregressa (3/12) e 16,7% desnutrição crônica (2/12), embora não tenha sido observado em nenhuma criança sinais clínicos de desnutrição de III grau, descritos por Marcondes *et al.* (1985). É possível que o agravo nutricional a que foram submetidas tenha favorecido o aparecimento da tuberculose nessas crianças, uma vez que pacientes portadores de desnutrição proteico calórica apresentam depressão

da imunidade timodependente em decorrência de uma série de fatores tais como: diminuição do número de linfócitos T circulantes e intraepiteliais, comprometimento da opsonização, redução da produção de lisozima e interferon (Gontijo Filho, 1985). Para o grupo de crianças eutróficas (50% - 6/12), outros fatores relacionados ao bacilo, como carga e virulência bacilar, ou a resistência natural do hospedeiro devem ter sido responsáveis pelo aparecimento de doenças. O estado nutricional foi um fator relevante entre as crianças indianas portadoras de linfadenite, estudadas por Murty (1976), onde 93% apresentavam baixo peso e, destas, 37,2% possuíam déficit nutricional severo.

A identificação da fonte de infecção é de extrema importância para os programas de controle da tuberculose (Secretaria..., 1992). Somente uma percentagem muito pequena de crianças é bacilífera, ou seja, capaz de transmitir a doença; por isso, a tuberculose na infância tem um impacto limitado sobre a situação epidemiológica global na comunidade (Tuberculosis..., 1991). Apesar disso, deve-se atentar para o fato de que a criança infectada está diretamente relacionada a um adulto bacilífero, o qual precisa ser identificado para que seja interrompida a cadeia de transmissão da tuberculose (Starke, 1988).

É referido que cada paciente bacilífero pode infectar, em média, durante um ano, 10 a 15 pessoas que tenham sido expostas (Secretaria..., 1992). Neste caso, além da carga e virulência bacilar, o ambiente pode contribuir para a transmissão da doença, uma vez que locais úmidos, escuros e mal ventilados aumentam a sobrevivência do bacilo (Chaulet, 1992).

Entre as crianças estudadas, durante a anamnese inicial foi pesquisada exposição ao BK e, após estabelecido o diagnóstico, os responsáveis pelo paciente foram esclarecidos sobre a importância da descoberta do caso fonte, visando prevenir a doença em outros membros da família. Apesar disso a fonte de infecção foi conhecida em apenas 33,3% dos casos, resultado inferior ao obtido por Barraza & Salamon (1970), que identificaram o foco de infecção em 50% das crianças com tuberculose ganglionar periférica.

O elevado percentual de pacientes, nos quais a fonte de infecção não foi identificada (66,7%), realça a importância do trabalho conjunto de uma equipe multidisciplinar visando intensificar a busca do caso fonte e investigar comunicantes e sintomáticos respiratórios (pacientes com tosse e expectoração por quatro semanas ou mais).

A análise do risco relativo revelou que crianças portadoras de adenopatia cervical, expostas ao BK, apresentaram um risco 1,78 vezes maior de apresentar tuberculose ganglionar do que de contrair adenopatia por outra etiologia. O fato dos testes realizados revelarem que a diferença entre as amostras não foi estatisticamente significativa é devido, possivelmente, ao tamanho amostral pois, com amostras maiores, mantidas as mesmas proporções, o teste se tornaria significativo do ponto de vista estatístico.

Na Figura 4 verifica-se que entre os pacientes expostos ao BK, 25% apresentaram adenopatia tuberculosa (4/16), resultado esse superior à estimativa do Ministério da Saúde, na qual 5% dos infectados poderão

desenvolver, à partir da primo-infecção, formas de tuberculose primária (Secretaria..., 1992).

Rich, citado por Marques (1985) estabeleceu, através de uma fórmula, diversos fatores que podem condicionar o aparecimento de lesão tuberculosa.

$$L = \frac{N \cdot V \cdot H}{R_n + R_a}$$

- L = lesão tuberculosa
- N = número de bacilos
- V = virulência do bacilo
- H = hipersensibilidade do hospedeiro
- R_n = resistência natural do hospedeiro
- R_a = resistência adquirida do hospedeiro.

Como se pode verificar, a presença de lesão tuberculosa é diretamente proporcional à carga e virulência dos bacilos introduzidos no organismo dos indivíduos expostos a uma fonte de infecção. O grau de resistência (natural e adquirida) e as reações de hipersensibilidade ao bacilo, apresentadas pelo hospedeiro, também são responsáveis pelo equilíbrio dinâmico bacilo-hospedeiro. Na tuberculose dos linfonodos, em geral, são observados poucos bacilos, provavelmente devido à baixa tensão de oxigênio a nível ganglionar. Os linfonodos são caracterizados por mínima necrose caseosa e numerosos tubérculos, talvez como resultado do elevado número e tipo de células imunes (Inselman, 1996).

Ainda em relação à Figura 4, verifica-se que, entre os expostos ao BK, 75% não manifestaram sinais de doença (12/16), ou seja, nestes indivíduos é possível que a resposta imunológica tenha sido capaz de controlar a infecção evitando a doença.

Quanto à duração dos sintomas, o tempo compreendido entre o aparecimento da adenopatia e a consulta inicial foi menor no grupo com adenopatia não tuberculosa do que com tuberculose. Cerca de 46% (28/61) das crianças com adenopatia de outra etiologia procuraram atendimento médico dentro do primeiro mês de doença, ao passo que nenhum paciente com adenopatia cervical tuberculosa foi atendido neste período; valendo ressaltar que 50% (6/12) destas crianças foram atendidas entre o 1º e o 3º mês de doença (Tabela 10; Figura 5).

Acredita-se que esse comportamento esteja relacionado com a própria evolução da doença. Adenites inespecíficas costumam apresentar início súbito, sintomatologia aguda acompanhada de sinais sistêmicos, o que obriga os familiares a procurar atendimento médico mais precocemente (Murty, 1976). A tuberculose, por ser uma doença de evolução subaguda ou crônica e sintomatologia insidiosa, pode passar despercebida nas fases iniciais, justificando a demora na busca de auxílio médico. Os resultados obtidos assemelham-se aos observados por Bates (1979) e Macedo *et al.* (1992) que, também, constataram o caráter de cronicidade da tuberculose entre seus pacientes.

A forma mais comum de apresentação clínica da tuberculose ganglionar é a presença de adenomegalia de evolução arrastada. Os linfonodos são de tamanho variável, geralmente indolores, podendo ou não haver fistulização. Sinais e sintomas gerais podem estar ausentes (Sant'Anna, 1985).

Nesta casuística, a presença de massa cervical assintomática foi a queixa inicial de 58,3% (7/12) das adenopatias tuberculosas, forma de apresentação comumente relatada na literatura (Onuigbo, 1975; Chaulet, 1992; Crofton *et al.*, 1992). Entretanto, 55,7% (34/61) dos casos de adenopatias de outras etiologias procuraram atendimento médico com a mesma queixa, não sendo, portanto, neste estudo, um indicador de tuberculose (Tabela 11).

Abscesso flutuante com sinais inflamatórios locais e febre foi observado em 11,5% (7/61) das crianças com adenopatias não tuberculosas o que, segundo Dajani *et al.* (1963), pode sugerir etiologia por germe piogênico (mais comumente *Streptococcus* ou *Staphylococcus*). Abscesso frio foi o motivo da consulta de 25% (3/12) das crianças com tuberculose ganglionar, não tendo sido observado no grupo não tuberculoso (Tabela 11). A diferença observada pode ser justificada pelo tipo de resposta inflamatória do organismo frente ao agente agressor. Nas infecções por bactérias piogênicas a resposta tende a ser aguda, com sinais inflamatórios locais e acompanhada de sintomas gerais, sendo comum a participação de leucócitos polimorfonucleares e envolvimento da imunidade humoral. Na tuberculose a reação inflamatória é de evolução crônica, com predomínio de linfomononucleares e envolvimento de imunidade celular (Robbins *et al.*, 1994b).

A diferença estatística entre estes dois tipos de abscesso foi significativa, ou seja: abscesso flutuante + febre pode sugerir etiologia não tuberculosa; abscesso frio orienta o diagnóstico para adenopatias por *M. tuberculosis* (Tabela 12).

Embora o predomínio da localização cervical na tuberculose tenha sido referido por vários autores (Barraza & Salamon, 1970; Hooper, 1972; Cantrell *et al.*, 1975; Onuigbo, 1975; Murty, 1976; Dandapat *et al.*, 1990), na casuística estudada somente uma criança (8,3%) apresentou comprometimento cervical isolado. É possível que esta paciente tenha apresentado uma forma incomum de linfadenite tuberculosa primária, com penetração do bacilo através de formações linfáticas do rinofaringe ou amígdalas, conforme referido por Bogliolo (1978). Esta forma de linfadenite também pode ocorrer durante a ingestão de leite contaminado com bacilo bovino (American Thoracic Society, 1990).

Na maioria das crianças com tuberculose (75,1%) foi observado comprometimento ganglionar generalizado, ou seja, comprometimento de 2 ou mais cadeias ganglionares (Tabela 13 Figura 6). Alguns fatores podem ter contribuído para o envolvimento simultâneo de vários grupos de linfonodos, tais como:

- a) A carga e virulência bacilar. Conforme referido por Collins (1982) e Stead (1989), se no momento da primo-infecção não houver o equilíbrio imunológico os bacilos recém-implantados nos linfonodos continuam a se multiplicar, dando origem à lesões sintomáticas e disseminação linfohematogênica dos bacilos.
- b) desequilíbrio imunológico, resultante da imaturidade do sistema imunológico dos pacientes, por não ter havido tempo suficiente para a instalação das defesas e estabelecimento de

um estado de hipersensibilidade. Este aspecto foi abordado por Wiegshaus *et al.*, (1989), Fiuza de Melo & Afiune (1993a) e Lima Filho (1993).

Embora tenha sido observado comprometimento de múltiplas cadeias de linfonodos decorrente da disseminação linfohematogênica do bacilo, nenhuma criança evoluiu para quadros graves da doença generalizada, como meningite e tuberculose miliar.

Segundo Orme *et al.* (1993), por fatores ainda não esclarecidos, os linfócitos T auxiliares produzem dois tipos de resposta inflamatória: a reação do tipo 1 mediada por linfócitos TH 1, onde ocorre liberação de interleucina 2, interferon gama e fator de necrose tumoral, cuja função é ampliar a atividade fagocitária do macrófago e estimular a produção de peróxidos (principalmente H^2O^2) nos lisossomas, favorecendo a destruição bacilar. A reação do tipo 2 é mediada pelos linfócitos TH 2 com participação das interleucinas 4, 5, 6 e 10, que promovem a coalescência de granulomas, fagocitose inespecífica, liberação de enzimas lisossômicas, entre elas o fator de necrose tumoral alfa e provocam destruição tecidual. Na reação do tipo 1 a doença tende a ser localizada e limitada, enquanto que na reação do tipo 2 ela se amplia e dissemina. É possível que estas respostas tenham influenciado na evolução da doença, assim como pode ser que a vacina BCG tenha exercido efeito protetor contra o aparecimento de formas graves.

Outro aspecto que precisaria ser melhor estudado diz respeito a resistência natural e adquirida dos pacientes, que com certeza contribui para a localização da doença.

As características dos linfonodos observadas neste estudo, no que se refere ao tamanho, mobilidade, sensibilidade, consistência, coalescência, não serviram como paradigma para sugerir eventual etiologia tuberculosa, uma vez que diferentes patologias podem apresentar propedêutica ganglionar semelhante. Estas observações estão de acordo com as de Knight *et al.* (1982), que, igualmente, não consideraram estas características relevantes para esclarecer a etiologia das adenopatias.

O teste tuberculínico constitui um método auxiliar para o diagnóstico de infecção tuberculosa. Sua utilização para triagem em crianças escolares foi abandonada em 1969, ficando atualmente sua indicação restrita a grupos considerados de alto risco como os contactantes de adultos com tuberculose ou os pacientes procedentes ou filhos de imigrantes de países com alta prevalência da doença. (Driver *et al.*, 1996; Starke, 1996).

A interpretação dos resultados do teste tuberculínico, adotada no Brasil, baseia-se somente no tamanho da induração observada na pele, o que pode dificultar o diagnóstico de tuberculose em pacientes com depressão da imunidade celular. Visando melhorar a sensibilidade e especificidade do teste, o Centro de Controle de Doenças e a Academia Americana de Pediatria têm recomendado que fatores epidemiológicos e clínicos sejam levados em consideração no momento da interpretação dos resultados do teste. Deste modo, nos indivíduos com história de exposição ao BK, que apresentem anormalidade radiológica ou evidência clínica de tuberculose, assim como naqueles soropositivos para HIV, reações iguais ou superiores a 5 mm devem ser consideradas positivas (Starke *et al.*, 1992; Starke & Correa, 1995).

O valor do teste tuberculínico em crianças vacinadas com BCG no 1º mês de vida tem sido avaliado por vários pesquisadores com resultados variáveis (Lifschitz, 1965; Kröger *et al.*, 1992) havendo, entretanto, uma tendência em considerar que, em locais onde a tuberculose apresenta alta prevalência, valores superiores a 15 mm sejam causados por infecção pelo bacilo de Koch e não decorrentes do uso da vacina (Joncas *et al.*, 1975; American Thoracic Society; 1990; Secretaria..., 1992; Hijjar, 1994).

Um outro problema a ser considerado é o resultado falso-positivo em indivíduos infectados por micobactérias não tuberculosas. As reações cruzadas observadas com o PPD-S – *standard* - costumam ser transitórias e inferiores a 10-12 mm (Starke, 1988). Além disso, um antígeno contendo uma preparação de *Mycobacterium avium-intracellulare* (*Battey bacillus*) chamado PPD-B encontra-se disponível nos EUA para o diagnóstico de infecção por micobactérias atípicas (Margileth *et al.*, 1984).

Se por um lado, resultado positivo não estabelece o diagnóstico de doença, por outro, uma série de fatores podem determinar resultados falso negativos. Alguns são relativos ao hospedeiro como a baixa idade (recém-nascido), desnutrição, uso de vacinas de vírus vivo, doenças que afetam os órgãos linfóides (leucemia, linfoma, HIV), determinadas infecções virais, bacterianas ou por fungos e o uso de drogas (corticóides e imunossupressores). Fatores relacionados à tuberculina como armazenamento ou diluição imprópria, desnaturação química, adsorção ao vidro ou plástico também interferem no resultado do teste, assim como erros técnicos quanto a

administração e leitura dos resultados. (Marques, 1985; Starke & Correa, 1995).

No presente trabalho a interpretação do teste tuberculínico baseou-se nas normas preconizadas pelo Ministério da Saúde que considera reator forte o indivíduo com induração superior a 9mm. O teste revelou sensibilidade de 63,6% e especificidade de 94,6% para os casos de adenopatia tuberculosa, havendo a probabilidade de pacientes com adenopatia tuberculosa e teste positivo apresentarem tuberculose em 70% dos casos com leitura reator forte. A análise estatística realizada com o teste tuberculínico em crianças com adenopatia tuberculosa e por outras etiologias foi altamente significativo (Tabela 15). Por outro lado, não foi observada diferença significativa entre os 3 tipos de leitura: não reator, reator fraco ou reator forte nos pacientes com adenopatia tuberculosa, acreditando-se, contudo, que este resultado tenha sido decorrente do tamanho da amostra (Tabela 16; Figura 7). Azambuja (1989) obteve 100% de positividade do teste tuberculínico entre os 13 pacientes com tuberculose linfática estudados.

Entre as crianças com tuberculose ganglionar, duas não reagiram ao teste tuberculínico. Em uma delas este resultado foi explicado pela imunodeficiência apresentada, pois era portadora de leucemia linfóide aguda. Na outra, exceto o baixo nível sócio-econômico, não foi observada qualquer outra condição que justificasse sua anergia; registre-se, entretanto, que a ausência de resposta ao teste tuberculínico em pacientes sem comprometimento imunológico e com cultura positiva para *M. tuberculosis* foi

anteriormente referida por vários autores (Steiner *et al.*, 1980; Starke & Taylor-Watts, 1989; American Academy of Pediatrics, 1994)

Uma das maiores dificuldades encontradas durante o período de estudo foi estabelecer critérios para indicar a realização de biópsia ganglionar, uma vez que trata-se de um procedimento invasivo no qual a criança é submetida a um estresse cirúrgico, além de elevar os custos. Por outro lado, a demora no diagnóstico de doenças graves, como neoplasias, deve ser evitada.

Nesta casuística, a indicação de biópsia foi baseada em aspectos epidemiológicos e na experiência anterior de Knight *et al.* (1982) que estudaram 239 crianças submetidas à biópsia ganglionar e definiram que este procedimento deve ser indicado em pacientes com linfonodos na região mediastinal e supraclavicular, nas crianças com comprometimento do estado geral, temperatura superior a 38° há mais de uma semana e perda de peso, e naquelas crianças cujos linfonodos encontram-se aderidos à pele. Punção aspirativa foi realizada em todas as crianças que apresentaram linfonodos flutuantes.

Entre os exames bacteriológicos utilizados a baciloscopia foi realizada em 3 casos, sendo positiva em um (Tabela 17; Figura 8). Este resultado foi semelhante ao relatado por Carneiro *et al.* (1977) que constataram ser a pesquisa direta do bacilo um exame pouco eficiente. Isto pode ser explicado pela necessidade de pelo menos 5 mil a 10 mil bacilos por mililitro de material para que a baciloscopia possa ser positiva, além do que lesões extrapulmonares costumam ter um número reduzido de bacilos (Fundação..., 1994a).

A cultura foi o exame mais importante para o diagnóstico de tuberculose, obtendo-se 100% de positividade nos casos em que foi realizado (Tabela 17; Figura 8). Este método possibilita a identificação de um número reduzido de bacilos e é considerado o exame mais sensível e específico para o diagnóstico de tuberculose (Carneiro *et al.*, 1977; Fundação..., 1994a)

A presença de lesão granulomatosa com necrose caseosa no exame histopatológico não é patognomônica de tuberculose, podendo ser encontrada em outras patologias tais como: micobacteriose não tuberculosa, doença da arranhadura do gato, sífilis, micoses e outras (Hooper, 1972; Carneiro *et al.*, 1977). Apesar disso, o encontro de granuloma sugestivo de tuberculose associado a sinais epidemiológicos e clínicos constitui evidência indireta da doença nos casos em que o agente etiológico não pode ser identificado (Crofton *et al.*, 1992; Kheiry & Ahmed, 1992). Por outro lado pode estabelecer o diagnóstico de outras patologias. Este aspecto foi observado em 2 pacientes nos quais o diagnóstico de linfoma foi confirmado através do exame histopatológico.

No grupo com tuberculose o exame histopatológico foi compatível com o diagnóstico em 88,9% dos casos (Tabela 18). Feita uma análise comparativa com a cultura, não foi observada diferença significativa entre os dois exames, sendo portanto ambos de grande valor para o diagnóstico de tuberculose (Tabela 19; Figura 9). O exame histopatológico dos gânglios foi fundamental para o diagnóstico dos pacientes estudados por Barraza & Salamon (1970), tendo sido positivo em 90% dos casos.

A associação entre tuberculose ganglionar e pulmonar esteve presente em 3 pacientes (27,3%) dentre os 11 submetidos à radiografia de tórax (Tabela 20). É provável que, nesses pacientes, a lesão inicial pulmonar tenha curado espontaneamente, denotando uma boa resposta imunológica, uma vez que a lesão primária ganglionar é muito difícil de ocorrer, porém é uma evidência que não pode ser descartada. Os resultados apresentados foram superiores aos obtidos por Murty, (1976) que verificou comprometimento pulmonar associado em 12 de um total de 115 crianças estudadas (10,4%).

Na Tabela 21 e Figura 10 estão apresentados os resultados dos procedimentos utilizados para o diagnóstico de tuberculose, destacando-se por ordem de importância, a cultura, a histopatologia e a reação tuberculínica.

A tuberculose na infância apresenta certas peculiaridades que exigem tratamento precoce e eficaz. É nesta faixa etária que ocorrem, com maior frequência, formas graves da doença, como meningoencefalite e tuberculose miliar pois a criança, sobretudo nos primeiros anos de vida, além de não possuir completo desenvolvimento imunológico, está sujeita a uma série de condições que aumentam o risco de aparecimento da doença, tais como: desnutrição, doenças depressoras da imunidade (sarampo, leucoses, linfomas, síndrome nefrótica), etc (Bethlem, 1985).

Diversos são os esquemas terapêuticos observados em vários países. Na casuística apresentada foi utilizado o esquema 1, padronizado pelo Ministério da Saúde, indicado para tuberculose pulmonar e extrapulmonar, exceto a meningite tuberculosa. Nesta casuística, 100% das crianças completaram o esquema terapêutico no período de 6 meses, sem que fosse

necessário visita domiciliar na busca dos faltosos. Apenas um paciente não foi tratado porque não foi localizado o endereço fornecido pela mãe (Tabela 22).

Quanto à aderência ao tratamento, a administração simultânea de várias drogas e seu uso prolongado têm sido fatores que propiciam o abandono do tratamento. Em levantamento realizado por Campos *et al.* (1988), no Estado de São Paulo, Brasil, das 92 crianças que iniciaram o tratamento 18 abandonaram-no (19,5%). Dados fornecidos pela SESPA para o tratamento de todas as formas de tuberculose revelam que, em 1995 e 1996, o percentual de abandono foi de 12,6% e 13,8%, respectivamente. É possível que a aderência ao tratamento, observada neste estudo, tenha ocorrido pela orientação pormenorizada sobre a doença, a indução à resistência por tratamento incorreto e a obtenção de cura total após término da terapêutica.

Segundo Rosenberg (1983), a quimioterapia da tuberculose visa combater a resistência primária, impedir o desenvolvimento de resistência adquirida, obter rapidamente a negativação bacteriológica, atingir a cura e evitar recaídas. Para alcançar estes objetivos é necessário a observação de algumas normas, como:

- a) associação medicamentosa com inclusão de duas drogas bactericidas, no mínimo, na fase inicial do tratamento;
- b) administração regular dos medicamentos nas doses corretas e com intervalos adequados;
- c) tratamento por tempo suficiente.

Estudos realizados nos EUA (American Academy of Pediatrics, 1992) atribuem à diversos fatores o problema de resistência às drogas, entre eles:

- a) ausência de uma política de saúde pública definida para o controle da tuberculose;
- b) não utilização de esquemas terapêuticos padronizados;
- c) empobrecimento de determinadas camadas da população com assistência médica deficiente;
- d) epidemia de AIDS.

Em Nova Iorque, a resistência aos quimioterápicos tem sido um problema preocupante. Em 1992, testes realizados com cepas de *M. tuberculosis* revelaram que mais de um terço eram resistentes à rifampicina e isoniazida, drogas fundamentais ao tratamento da tuberculose. Recentemente foi identificada em mais de 100 pacientes, também em Nova Iorque a cepa W, que é resistente a quase todos os tuberculostáticos conhecidos (Campos, 1996).

Ao que parece, a resistência a múltiplas drogas não constitui um fenômeno novo no Brasil (Fiuza de Melo *et al.*, 1993). Estudos sobre resistência microbiana demonstram baixa resistência para rifampicina e principalmente para a associação rifampicina + isoniazida (Fiuza de Melo & Afiune, 1993a). As maiores taxas foram observadas na região Norte e a estreptomicina foi a droga responsável pela maioria dos casos de resistência (Hijjar, 1994).

Não foi observado no período de estudo resistência às drogas utilizadas ou efeitos colaterais, sendo obtida cura de todos os pacientes tratados. Estes dados superam os observados no Estado do Pará, onde a taxa de cura para os anos de 1995 e 1996 foi de 68,5% e 69,5%, respectivamente. Isto demonstra que a educação bem orientada da população é fundamental na evolução e prognóstico da doença.

5 CONCLUSÕES

- As adenopatias cervicais são queixas comuns em consultórios pediátricos e constituem desafio diagnóstico pelas suas múltiplas causas. Na casuística apresentada em 2/3 dos casos a etiologia foi inespecífica, enquanto apenas em 1/3 a causa ficou bem estabelecida;
- A análise da relação entre as adenopatias inespecíficas e tuberculosas revelou que frente a uma criança com adenopatia cervical há um risco relativo 3,92 vezes maior da etiologia não ser tuberculosa;
- Dentre as adenopatias de etiologia conhecida a tuberculose apresentou uma incidência bem mais elevada em relação às demais, sendo a diferença estatística significativa. O risco relativo a favor da linfadenite tuberculosa foi de 3:1 com as adenites bacterianas, 3:1 com mononucleose, 4:1 com toxoplasmose, 6:1 com linfomas e 12:1 com esferocitose;
- A faixa etária mais comprometida pela tuberculose foi a pré-escolar, com 58,4%, seguida pela escolar com 25,0%. Em relação ao sexo houve predomínio do masculino;
- Os dados sobre o estado nutricional mostraram que não houve diferença estatística significativa entre os 2 grupos de adenopatias, tuberculosa e de outras etiologias, sendo que cerca de 50% das crianças foram consideradas eutróficas e as demais com diversas formas de desnutrição: atual, pregressa e crônica. Não se observou crianças com sinais clínicos de desnutrição do III grau;

- Em relação à fonte de infecção a possibilidade de desenvolver tuberculose ganglionar entre as crianças expostas foi quase duas vezes maior do que nas com exposição não conhecida, embora a diferença não tenha sido significativa do ponto de vista estatístico. O elevado percentual de pacientes, nos quais a fonte de infecção não foi identificada (66,7%), realça a importância do trabalho conjunto de uma equipe multidisciplinar que vise identificar a busca do caso fonte e investigar comunicantes e sintomáticos respiratórios;
- A análise do tempo compreendido entre o aparecimento do linfonodo e a consulta inicial mostrou que todos os pacientes com adenopatia tuberculosa procuraram atendimento médico à partir do 1º mês da doença, ao contrário do que se observou nas demais adenopatias onde o atendimento inicial de 45,9% dos pacientes ocorreu no 1º mês de doença, sendo a diferença estatisticamente significativa;
- A presença de adenopatia cervical assintomática de duração variável foi a principal manifestação clínica observada na consulta inicial;
- Abscesso flutuante ou adenopatia cervical acompanhados de febre, foram encontrados somente em crianças com adenopatias não tuberculosas e a análise comparativa entre *abscesso flutuante + febre* e *abscesso frio* revelou que a diferença entre os dois é estatisticamente significativa, ou seja, abscesso flutuante + febre pode sugerir etiologia não tuberculosa e abscesso frio orienta o diagnóstico para tuberculose;
- Quanto ao comprometimento das cadeias ganglionares não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados. Em ambos foi

observado envolvimento de 2 ou mais cadeias separadas de linfonodos, ou seja, comprometimento considerado generalizado;

- A exploração dos linfonodos quanto ao tamanho, sensibilidade, mobilidade, consistência e coalescência não revelou diferença estatisticamente significativa entre as adenopatias tuberculosa e de outras etiologias;
- O teste de Mantoux com reação forte esteve presente em 63.3% dos pacientes com tuberculose e comprometimento pulmonar associado foi observado em 27,3% dos casos;
- Entre os procedimentos diagnósticos verificou-se que os melhores exames para esclarecer a etiologia tuberculosa, em ordem decrescente, foram: cultura para BAAR, histopatológico e PPD. A cultura foi o elemento mais significativo e a lesão histopatológica sugestiva esteve presente em 88.9% dos casos. A análise comparativa entre a cultura e o exame histopatológico não revelou diferença estatisticamente significativa;
- Para o cumprimento das normas estabelecidas pelo Ministério da Saúde para o controle da tuberculose que consistem na busca do caso fonte, investigação de contactantes e sintomáticos respiratórios, quimioprofilaxia e tratamento precoces, é preciso o envolvimento de uma equipe multidisciplinar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Albano, E.A.; Pizzo, P.A. Complicações infecciosas nas leucemias agudas na infância. **Clínicas Pediátricas da América do Norte**. Rio de Janeiro: Interlivros, 1988. v.4, p.873-892.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Chemoterapy for tuberculosis in infants and children. **Pediatrics**, Evanston, v.89, n.1, p.161-165, Jan. 1992.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Screening for tuberculosis in infants and children. **Pediatrics**, Evanston, v.93, n.1, p.131-134, Jan. 1994.
- American Thoracic Society. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis. **American Review of Respiratory Disease**, New York, v.142, p.725-735, 1990.
- Anane, T.; Grangaud, J.P. Diagnosis of tuberculosis in children. *In*: Chaulet, P. (Coord.). **Children in the Tropics**. Paris: International Children's Centre, 1992. p.20-36.
- Azambuja, H.C.P. Tuberculose na infância: Revisão de 432 casos internados com ênfase nos critérios diagnósticos e resultados terapêuticos. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.65, n.6, p.210-216, jun. 1989.
- Babior, B.M. Oxygen-dependent microbial killing by phagocytes. **New England Journal of Medicine**, Boston, v.298, n.12, p.659-668, Mar. 1978.
- Barlan, I.B.; Basaran, M.M. The importance of early erythematous reaction in purified protein derivative skin testing. **Tropical Doctor**, London, v.24, p.158-160, Oct. 1994.
- Barnes, P.F.; Chatterjee, D.; Abrams, J.S.; Lu, S.; Wang, E.; Yamamura, M.; Brennan, P.J.; Modlin, R.L. Cytokine production induced by Mycobacterium tuberculosis lipoarabinomannan. Relationship to chemical structure. **Journal of Immunology**, Baltimore, v.149, n.2, p. 541-547, Jul. 1992.

- Barraza, P.; Salamon, A. TBC de los ganglios linfáticos periféricos. **Revista Chilena de Pediatría**, Santiago, v. 41, n.6, p. 439-442, jun. 1970.
- Bates, J.H. Diagnosis of tuberculosis. **Chest**, Park Ridge, v.76, n.6 (Suppl.), p.757-763, Dec. 1979.
- Bethlem, N. Tratamento. *In*: Sant'Anna, C.C.; Bethlem, N. **Tuberculose na Infância**. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1985. Cap. 13. p.84-91.
- Bogliolo, L. Inflamações Granulomatosas. *In*: _____ (Coord.). **Patologia Geral Básica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1978. Cap.45. p. 547-558.
- Borges, P.A.F. Abreugrafia: Portal da Glória. **Jornal de Pneumologia**, São Paulo, v.19, n.1, pt. 1, p.XV-XVI, mar. 1993.
- Brolio, R.; Lima Filho, M.T. Tuberculose Pulmonar. *In*: Veronesi R. (Coord.). **Doenças Infecciosas e Parasitárias**. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. Cap. 42. p. 325-343.
- Campos, H.S. Tuberculose. Um perigo real e crescente. **Jornal Brasileiro de Medicina**, Rio de Janeiro, v.70, n.5, p.73-105, maio 1996.
- Campos, Z.M.O.; Rodovalho, A.M.T.; Leone, C. Tuberculose na infância. Análise de 93 casos. **Pediatria (S. Paulo)**, Guarulhos, v.10, n.3, p.135-139, 1988.
- Cantrell, R.W.; Jensen, J.H.; Reid, D. Diagnosis and management of tuberculous cervical adenitis. **Archives of Otolaryngology – Head and Neck Surgery**, Guildford, v.101, p.53-57, Jan. 1975.
- Cantwell, M.F.; Snider Jr, D.E.; Cauthen, G.M.; Onorato, I.M. Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985 through 1992. **JAMA**, Chicago, v. 272, n.7, p.535-539, Aug. 1994.
- Carneiro, A.J.; Andrade, E.M.; Santiago, A.C.; Guimarães, N.M.; Andrade, G.N.; Coutinho, Z.P. Tuberculose ganglionar periférica. **Tisiologia Pneumologia/ Instituto de Tisiologia e Pneumologia**, Rio de Janeiro, v.9, n.1, p.113-130, 1977.

- Castelo Filho, A. Tratamento intermitente para tuberculose pulmonar: oportunidade de uso no Brasil. **Jornal de Pneumologia**, São Paulo, v.19, n.1, pt.1, p.50-51, mar. 1993.
- Cervantes, M.A.O.; Jotz, G.P. Linfadenopatia cervical. Diagnóstico diferencial. **Jornal Brasileiro de Medicina**, Rio de Janeiro, v.65, n.3, p.204-210, set. 1993.
- Chaulet, P. Epidemiology of tuberculosis in children. *In: _____* (Coord.). **Children in the Tropics**. Paris: International Children's Centre, 1992. p.7-19.
- Collins, F.M. The immunology of tuberculosis. **American Review of Respiratory Disease**, New York, v.125, n.3, pt.2, p.42-49, Mar. 1982
- _____; Campbell, S.G. Immunity to intracellular bacteria. **Veterinary Immunology Immunopathology**, Amsterdam, v.3, n.1/2, p.5-66, Jan. 1982.
- Colville, A. Retrospective Review of Culture-Positive Mycobacterial Lymphadenitis Cases in Children in Nottingham, 1979-1990. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, Wiesbaden, v.12, n.3, p.192-195, Mar. 1993.
- Costa, L.E.S.; Lima, M.M.; Andrade, M.C.B. Tuberculose na infância: uma visão da realidade hospitalar na cidade de Terezina. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.67, n.9/10, p.322-325, set./out. 1991.
- Courtade, E.T.; Tsuda, T.; Thomas, C.R.; Dannenberg, A.M. Capillary density in developing and healing tuberculous lesions produced by BCG in rabbits. A quantitative study. **The American Journal of Pathology**, New York, v.78, n.2, p. 243-260, Feb. 1975.
- Crofton, J.; Horne, N.; Miller, F. Tuberculosis in children. *In: _____* **Clinical Tuberculosis**. Hong Kong: Macmillan, 1992. Cap.2. p.29-87.
- Dajani, A.S.; Garcia, R.E.; Wolinsty, E. Etiology of cervical lymphadenitis in children. **New England Journal of Medicine**, Boston, v.268, p.13-29. 1963.

- Dalcolmo, M.P.; Macedo, E.A.; Menezes, L.L.; Paiva, M.A.P.; Sant'Anna, C.C. Prevenção da tuberculose: vacinação BCG e quimioprofilaxia. **Jornal de Pneumologia**, São Paulo, v.19, n.1, pt.1, p.60-62, mar. 1993.
- Dandapat, M.C.; Mishra, B.M.; Dash, S.P.; Kar, P.K. Peripheral lymph node tuberculosis: a review of 80 cases. **British Journal of Surgery**, Guildford, v.77, n.8, p.911-912, Aug. 1990.
- Dannenberg, A.M.Jr. Cellular hypersensitivity and cellular immunity in the pathogenesis of tuberculosis: specificity, systemic and local nature, and associated macrophage enzymes. **Bacteriological Reviews**, Washington, v.32, n.2, p.85-102, Jun. 1968.
- _____. Delayed-type hypersensitivity and cell-mediated immunity in the pathogenesis of tuberculosis. **Immunology Today**, Cambridge, v. 17, n.7, p.228-233, Jul. 1991.
- _____.; Meyer, O.T.; Esterly, J.R.; Kambara, T. The local nature of immunity in tuberculosis illustrated histochemically in dermal BCG lesions. **Journal of Immunology**, v.100, n.5, p.931-941, May, 1968.
- Dias, M.H.P. Aspectos epidemiológicos da tuberculose em menores de 15 anos no município de São Paulo, Brasil, 1984. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.25, n.6, p.426-434, 1991.
- Dolin, P.J.; Raviglione, M.C.; Kochi, A. Estimates of future global tuberculosis morbidity and mortality. **JAMA**, Chicago, v.271, n.10, p.739-741, Mar. 1994.
- Driver, C.R.; Valway, S.E.; Cantwell, M.F.; Onorato, I.M. Tuberculin skin test screening in schoolchildren in the United States. **Pediatrics**, Evanston, v.98, n.1, p.97-102, July 1996.
- Ellner, J.J.; Hinman, A.R.; Dooley, S.W.; Fischl, M.A.; Sepkowitz, K.A.; Goldberger, M.J.; Shinnick, T.M.; Iseman, M.D.; Jacobs Jr, W.R. Tuberculosis symposium: emerging problems and promise. **The Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v.168, p.537-551, Sept. 1993.

Fiuza de Melo, F.A.; Afiune, J. B. Quimioterapia da tuberculose: bases, condutas e procedimentos. **Jornal de Pneumologia**, São Paulo, v.19, n.1, pt.1, p.42-49, mar. 1993a.

_____ ; _____. Transmissão e imunopatogenia da tuberculose. **Jornal de Pneumologia**, São Paulo, v.19, n.1, pt.1, p.19-24, mar. 1993b.

_____ ; Neto, J.I.; Seiscento, M.; Pinto, J.A.; Afiune, J.B. Tuberculose multirresistente. **Jornal de Pneumologia**, São Paulo, v.19, n.2, pt.2, jun. 1993.

Fundação Nacional de Saúde. Brasil. Centro Nacional de Epidemiologia. Centro de Referência Professor Hélio Fraga. **Manual de Bacteriologia da Tuberculose**. 2.ed.rev.amp. Rio de Janeiro, 1994a.

Fundação Nacional de Saúde. Brasil. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária. **2º Informe Técnico sobre Vacinação/Revacinação BCG**. Brasília, 1994b.

Fundação Nacional de Saúde. Brasil. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária. **Manual de Normas para o Controle da Tuberculose**. 4.ed.rev.mod. Brasília, 1995. (Série A: Normas e Manuais Técnicos, 13).

Garcia, A.R. Tuberculose. *In*: Tonelli, E (Coord.). **Doenças Infecciosas na Infância**. Rio de Janeiro: Medsi, 1987. Cap.28. p.337-349.

Gerhardt Filho, G.; Hijjar, M.A. Aspectos epidemiológicos da tuberculose no Brasil. **Jornal de Pneumologia**, São Paulo, v.19, n.1, pt.1, p.4-10, mar. 1993.

Gontijo Filho, P.P. Subalimentação & Infecção. *In*: Sant'Anna, C.C.; Bethlem, N. **Tuberculose na Infância**. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1985. Cap.3. p.16-17.

_____ ; Fonseca, L.S. Diagnóstico Bacteriológico. *In*: Sant'Anna, C.C.; Bethlem, N. **Tuberculose na Infância**. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1985. Cap.6. p.30-32.

Goren, M.B. Immunoreactive substances of mycobacteria. **American Review of Respiratory Disease**, New York, v.125, n.3, pt.2, p.50-69, Mar. 1982.

Haas, D.W.; Prez, R.M. Mycobacterium Tuberculosis. *In*: Mendell, G.L.; Bennett, J.E.; Dolin, R. **Principles and Practice of Infectious Diseases**. 4.ed. New York: Churchill Livingstone, 1995. Cap.230. p. 2213-2243.

Hijjar, M.A. Tuberculose. Problema atual. **Jornal Brasileiro de Medicina**, Rio de Janeiro, v.66, n.3, p.123-145, mar. 1994.

Hooper, A.A. Tuberculous peripheral lymphadenitis. **British Journal of Surgery**, Guildford, v.59, n.5, p.353-359, May 1972.

Hussey, G.; Kibel, M.; Parker, N. Ciprofloxacin treatment of multiply drug-resistant extrapulmonary tuberculosis in a child. **Pediatric Infectious Disease Journal**, Baltimore, v.11, n.5, p.408-409, May 1992.

Ioachim, H.L. Mycobacterium tuberculosis lymphadenitis. *In*: _____. **Lymph Node Pathology**. 2.ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1994. Cap.17. p.117-122.

Inselman, L.S. Tuberculosis in children: An update. **Pediatric Pulmonology**, Philadelphia, v.21, n.2, p.101-120, Feb. 1996.

Jaffe, B.F.; Jaffe, N. Diagnosis and treatment. Head and neck tumours in children. **Pediatrics**, Evanston, v.51, n.4, p.731-740, Apr. 1973.

Joncas, J.H.; Robitaille, R.; Gauthier, T. Interpretation of the PPD skin test in BCG-vaccinated children. **Canadian Medical Association Journal**, Ottawa, v.113, n.26, p.127-128, July 1975.

Joshi, W.; Davidson, P.M.; Jones, P.G.; Campbell, P.E.; Robertson, D.M. Non-tuberculous mycobacterial lymphadenitis in children. **European Journal of Pediatrics**, Berlin, v.148, n.8, p.751-754, Aug. 1989.

Kheiry, J.; Ahmed, M.E. Cervical lymphadenopathy in Khartoum. **Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Oxford, v.95, n.6, p.416-419, Dec. 1992.

- Knight, P.J.; Mulne, A.F.; Vassy, L.E. When is lymph node biopsy indicated in children with enlarged peripheral nodes?. **Pediatrics**, Evanston, v.69, n.4, p.391-396, Apr. 1982.
- Kobzik, L.; Schoen, F.J. The lung. *In*: Robbins, S.L.; Kumar, V.; Cotran, R.S. **Robbins Pathologic Basis of Disease**. 5.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1994. Cap.15. p. 700-703.
- Kochi, A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. **Tubercle**, Edinburgh, v.72, n.1, p.1-6, Mar. 1991.
- Kröger, L.; Katila, M.L.; Korppi, M.; Brander, E.; Pietikäinen, M. Rapid decrease in tuberculin skin test reactivity at preschool age after newborn vaccination. **Acta Paediatrica**, Oslo, v.81, n.9, p.678-681, Sep. 1992.
- Krugman, S.; Ward, R.; Katz, S.L. Tuberculose. *In*: _____ **Doenças Infecciosas em Pediatria**. 6.ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1979. Cap.31. p.397-453.
- Lai, K.K.; Stottmeier, K.D.; Sherman, I.H.; McCabe, W.R. Mycobacterial Cervical Lymphadenopathy. **JAMA**, Chicago, v.251, n.10, p.1286-1288, Mar. 1984.
- Leão, R.N.Q.; Lins, Z.C.; Lopes, M.L.; Barreto, A.M.W. Linfadenite cervical por *Mycobacterium fortuitum* - Um diagnóstico retrospectivo. *In*: Congresso Brasileiro de Infectologia, 6., 1991, Salvador. **Resumos do Congresso Brasileiro de Infectologia**. - Salvador: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 1991.
- _____ ; Laison, Z.C.L.; Lopes, M.L.; Barreto, A.M.W.; Ferreira Filho, G. Linfadenite cervical por *Mycobacterium fortuitum*. Um novo caso em Belém do Pará. *In*: Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 30. 1994, Salvador. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. - Brasília: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 1994, v.27 (Supl.1), p.221.
- Lifschitz, M. The value of the tuberculin skin test as a screening test for tuberculosis among BCG-vaccinated children. **Pediatrics**, Evanston, v.36, n.4, p.624-627, Oct. 1965.

Lima Filho, M.T. Patogenia da tuberculose. **Jornal de Pneumologia**. São Paulo, v.19, n.1, pt.1, p.11-18, mar. 1993

Loch, J.A. Monitorização do crescimento físico na criança e adolescente em idade escolar. *In*: Ramos, B.E.O.; Loch, J.A. (Coords). **Manual de Saúde Escolar II**. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria, 1994. p.26-34.

Macedo, L.G.; Afiune, J.B.; Fiuza de Melo, F.A. Característica clínica, radiológica e bacteriológica de pacientes portadores de tuberculose pulmonar. **Jornal de Pneumologia**, São Paulo, v.18 (Supl.2), p. 118, set. 1992.

Mackness, G.B. The immunology of antituberculous immunity. **American Review of Respiratory Disease**, New York, v.97, n.3, p.337-344, Mar. 1968.

Marcondes, E.; Machado, D.V.M.; Setian, N. Crescimento e desenvolvimento. *In*: Marcondes, E. (Coord.). **Pediatria Básica**. 7.ed. São Paulo: Sarvier, 1985. v.1, pt.1, p.40-68.

Margileth, A.M.; Chandra, R.; Altman, R.P. Chronic lymphadenopathy due to Mycobacterial infection. Clinical features, diagnosis, histopathology and management. **American Journal of Diseases of Children**, Chicago, v.138, n.10, p.917-922, Oct. 1984

Marques, R. Imunidade e hipersensibilidade. *In*: Sant'Anna, C.C.; Bethlem, N. **Tuberculose na Infância**. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1985. Cap.3. p.13-17.

Martins, S. Epidemiologia da tuberculose. *In*: Sant'Anna, C.C.; Bethlem, N. **Tuberculose na Infância**. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1985. Cap.2. p.4-12.

_____ ; Souza, G.R.M. Imunização contra a tuberculose. *In*: Sant'Anna, C.C, Bethlem, N. **Tuberculose na Infância**. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1985. Cap.14. p.91-97.

Moura, E.F.A.; Amorim Jr, L.S.; Santos, E.S.; Leão, E.S. Tuberculose na infância. Estudo de 25 casos. **Clínica Pediátrica**, Rio de Janeiro, v.18, n.4, p.64-72, jul./ago. 1994.

Murty, T.V. Tuberculous lymphadenitis in children. **Indian Pediatrics**, New Delhi, v.13, n.7, p.533-538, July 1976.

Nelson, W.E.; Vaughan, V.C.; McKay, R.J.; Behrman, R.E. Infectious diseases. In: _____. **Nelson Textbook of Pediatrics**. 11.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1979. Cap.10. p.821-837.

OMS. Medicion del cambio del estado nutricional. **Organizacion Mundial de la Salud**, Ginebra, 1983. p.67-105.

Onuigbo, W.I.B. Tuberculous peripheral lymphadenitis in the Igbos of Nigeria. **British Journal of Surgery**, Guildford, v.62, n.4, p.323-325, Apr. 1975.

Orme, I.M.; Andersen, P.; Boom, W.T. T cell response to Mycobacterium tuberculosis. **Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v.167, n.6, p.1481-1497, Jun. 1993.

Paz de Almeida, A.; Lins de Lima, L. A. Tuberculose no Brasil (1950-1970). **Revista da Divisão Nacional de Tuberculose**, Rio de Janeiro, v.17, n.66, p.141-154, abr./jun. 1973.

Pereira, F.E.L.; Bogliolo, L. Inflamações. In: Brasileiro Filho, G.; Pittella, J.E.; Pereira, F.E.L.; Bambilra, E.A.; Barbosa, A.J.A. (Coords.). **Bogliolo Patologia**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. Cap.7. p.133-135.

Prolla, J.C.; Porto, N.S.; Ulbrich-Kulczynski, J.M.; Bogliolo, L. Pulmões. Pleura. Mediastino. In: Brasileiro Filho, G.; Pittella, J.E.; Pereira, F.E.L., ; Bambilra, E.A.; Barbosa, A.J.A. (Coords.). **Bogliolo Patologia**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. Cap.13. p.290-292.

Raviglione, M.C.; Snider, D.E.; Kochi, A. Global Epidemiology of tuberculosis. morbidity and mortality of a worldwide epidemic. **JAMA**, Chicago, v.273, n.3, p.220-226, Jan. 1995

Robbins, S.L.; Kumar, V.; Cotran, R.S. Diseases of immunity. *In: _____*.
Robbins Pathologic Basis of Disease. 5 ed. Philadelphia: W.B.Saunders,
 1994a. Cap.6. p. 187-189.

Robbins, S.L.; Kumar, V.; Cotran, R.S. Inflammation and repair. *In: _____*.
Robbins Pathologic Basis of Disease. 5 ed. Philadelphia: W.B.Saunders,
 1994b. Cap.3. p.80-82.

Rocklin, R.E.; Bendtzen, K.; Greineder, D. Mediators of immunity: lymphokines
 and monokines. **Advances in Immunology**, New York, v.29,p.55-136, 1980.

Rodrigues, L.E.A.; Cruz Filho, A.A.S.; Silva, J.P.; Ávila, M.O.; Araújo, F.L.V.
 Método simples de determinação da atividade da adenosina deaminase
 (ADA) Utilizado no diagnóstico rápido da tuberculose. **LAES & HAES**, São
 Paulo, Ano 17, n.101, p. 62-70, jun./jul. 1996.

Rosemberg, J. Quimioterapia da tuberculose. Princípios fundamentais. **Revista
 da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v.29, n.5/6, p.92-94,
 maio/jun. 1983.

Samuelson, J.; von Lichtenberg, F. Infectious disease. *In: Robbins, S.L.;*
 Kumar, V.; Cotran, R.S. **Robbins Pathologic Basis of Disease**. 5 ed.
 Philadelphia: W.B. Saunders, 1994. Cap.8. p.324-327.

Sant'Anna, C.C. Tuberculose ganglionar periférica. *In: _____*, Bethlem, N.
Tuberculose na Infância. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1985. Cap.10.
 p.66.

Santos, J.R.P.; Cardoso, N.C.; Leão, R.N.Q.; Lopes, M.L.; Lins-Lainson, Z.C.
 Tuberculose. *In: Leão, R.Q.N (Coord.)*. **Doenças Infecciosas e Parasitárias
 – Enfoque Amazônico**. Pará: Cejup, 1997. Cap.35. p.553-578.

Schreiber, W., Mathys, F.K. Tuberculosis. *In: _____*. **Infectio**. Switzerland:
 Editiones Roche, 1987. p. 181-193.

Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde. Brasil. Divisão de
 Pneumologia Sanitária. Campanha Nacional Contra a Tuberculose. **Controle
 da Tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço**. 3.ed.rev.
 Rio de Janeiro, 1992.

- Shriner, K.A.; Mathisen, G.E.; Goetz, M.B. Comparison of mycobacterial lymphadenitis among persons infected with human immunodeficiency virus and seronegative controls. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.15, n.4, p.601-605, Oct. 1992.
- Sigalet, D.; Lees, G.; Fanning, A. Atypical tuberculosis in the pediatric patient: implications for the pediatric surgeon. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v. 27, n.11, p.1381-1384, Nov. 1992.
- Snider, D.E. Jr.; Roper, W.L. The new tuberculosis. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 326, n.10, p.703-705, Mar. 1992.
- Souza, G.R.M. Quimioprofilaxia. In: Sant'Anna, C.C.; Bethlem, N. **Tuberculose na Infância**. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1985. Cap.15. p.99-100.
- Stansberry, S.D. Tuberculosis in infants and children. **Journal of Thoracic Imaging**, Geithersburg, v.5, n.2, p.17-27, Apr. 1990.
- Starke, J.R. Abordagem moderna ao diagnóstico e tratamento da tuberculose em crianças. **Clínicas Pediátricas da América do Norte**. Rio de Janeiro: Interlivros, 1988. v.3, p.425-450.
- _____. Tuberculosis skin testing: new schools of thought. **Pediatrics**, Evanston, v.98, n.1, p.123-125, July 1996.
- _____ ; Correa, A.G. Management of mycobacterial infection and disease in children. **The Pediatric Infections Disease Journal**, Baltimore, v. 14, n. 6, June 1995.
- _____ ; Jacobs, R.F.; Jereb, J. Resurgence of tuberculosis in children. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v.120, n.6, p.839-855, June 1992.
- _____ ; Taylor-Watts, K.T. Tuberculosis in the pediatric population of Houston Texas. **Pediatrics**, Evanston, v.84, n.1, p.28-35, July 1989.
- Statistica (releases) [s.l.], **Statsoft**, 1995.

- Stead, W.W. Pathogenesis of tuberculosis: clinical and epidemiologic perspective. **Review Infectious Diseases**, v.11(Suppl.2), p.366-368, Mar./Apr. 1989.
- Stegen, G.; Jones, K.; Kaplan, P. Criteria for guidance in the diagnosis of tuberculosis. **Pediatrics**, Evanston, v. 43, n.2, p. 260-263, Feb. 1969.
- Steiner, P.; Rao, M.; Victória, M.S.; Jabbar, H.; Steiner, M. Persistently negative tuberculin reactions. Their presence among children with culture positive for *Mycobacterium tuberculosis* (tuberculin-negative tuberculosis). **American Journal of Diseases of Children**, Chicago, v.134, p.747-750, Aug. 1980.
- Sudre, P.; ten Dam, G.; Kochi, A. Tuberculosis: a global overview of the situation today. **Bulletin of the World Health Organization**, Chicago, v.70, n. 2, p.149-159, 1992.
- Tuberculosis control and research strategies for the 1990's : memorandum from a WHO meeting. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneve, v.70, n.1, p.17-21, 1992.
- Tuberculosis en los niños: normas para el diagnóstico, prevención y tratamiento (Elaboradas por las Comisiones Científicas de la UICTER). **Boletim de la Unión Internacionale contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratórias**, Buenos Aires, v.66, p. 65-71, 1991.
- Tuberculosis Morbidity – United States, 1992. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, v.42, n.36, p.696-697, 703-704, Sept. 1993.
- Veiga, G.V.; Sampei, M.A.; Sawaya, A.L.; Sigulem, D.M. Adaptação do critério antropométrico para avaliação do estado nutricional de adolescentes em dois níveis sócio-econômicos no município de São Paulo. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.68, n.1/2, p.26-33, jan./fev. 1992.
- Vidal, S.M.; Malo, D.; Vogan, K.; Skamene, E.; Gros, P. Natural resistance to infection with intracellular parasites: isolation of a candidate for Bcg. **Cell**, Cambridge, v.73, n.3, p.469-485, May 1993.

Wiegshaus, E.; Balasubramanian, V.; Smith, D.N. Immunity to tuberculosis from the perspective of pathogenesis. **Infectious Immunology**, v.57, n.12, p.3671-3676, Dec. 1989.

Young, D.; Lathigra, R.; Hendrix, R.; Sweetser, D.; Young, R.A. Stress proteins are immune targets in leprosy and tuberculosis. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v.85, n.12, p.4267-4270, June. 1988.

ANEXO

PROTOCOLO DE ADENOPATIAS NA INFÂNCIA

1. ANAMNESE

1.1. IDENTIFICAÇÃO

- Nome: _____ Data de nascimento: _____
- Mãe: _____ Data da observação: _____
- Idade: RN Lactente Pré-escolar Escolar Pré-puberal
- Sexo: Masculino Feminino
- Naturalidade: _____ Procedência: _____
- Residência: _____

1.2. H.D.A

- Aparecimento dos sintomas: <15 dias 15 a 29 dias 30 a 89 dias
- 90 a 179 dias 180 dias ou mais
- Modo de aparecimento: súbito gradual
- Sintomas associados: febre anorexia cefaléia tosse
- dor torácica hemoptise perda de peso.
- Antibioticoterapia: sim não

1.3. INTERROGATÓRIO COMPLEMENTAR

- Exposição à tuberculose: sim não
- Contato com tossidor crônico: sim não
- Portador de HIV ou AIDS na família: sim não

1.4. ANTECEDENTES MORBIDOS PESSOAIS.

- tuberculose asma bronquites sarampo pneumonias AIDS
- Anemia falciforme desnutrição Síndrome Nefrótica

1.5. CONDIÇÕES BIOLÓGICAS INDIVIDUAIS

- Vacinação BCG no 1º mês de vida: sim não

2. EXAME FÍSICO

- Peso: Estatura:
- Estado nutricional: eutrófico desnutrição atual desnutrição progressiva
desnutrição crônica Obesidade Sobrepeso
- Cadeias ganglionares comprometidas: cervical occipital retro-auricular
submandibular axilar
inguinal generalizada
- Tamanho do ganglio: (cm)
- Consistência: duro firme flutuação
- Fixação a pele e planos profundos: aderentes não aderentes
- Coalescência: sim não
- Sensibilidade à palpação: indolores dolorosos
- Alterações de pele: rubor calor fístulas cicatrices atrofia
alopécia

EXAMES COMPLEMENTARES

- Hemograma: He: Hb: HTC: Leuco: Eos: Bast: Seg: Linfo: Mono:
- VHS:
- PPD: não reator reator fraco reator forte
- Pesquisa de BAAR no gânglio: positivo negativo
- Cultura para BAAR: Positiva Negativa
- Provas bioquímicas: M. tuberculosis Micobactérias não tuberculosas
- Histopatologia do gânglio: compatível com tuberculose Não compatível
- RX de Tórax: normal adenopatia broncopneumonia
pneumonia miliar caverna atelectasia
- Outros diagnósticos:
- Resposta ao tratamento tuberculostático: curado melhorado
inalterado abandono

