



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: EPIDEMIOLOGIA

MARÍLIA SANTOS DOS ANJOS

TUBERCULOSE INFANTIL: DESIGUALDADES
SOCIODEMOGRÁFICAS E RESISTÊNCIA MEDICAMENTOSA

Salvador

2022

MARÍLIA SANTOS DOS ANJOS

**TUBERCULOSE INFANTIL: DESIGUALDADES
SOCIODEMOGRÁFICAS E RESISTÊNCIA MEDICAMENTOSA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, como requisito obrigatório do programa para obtenção do título de doutora em Saúde Coletiva.

Área de concentração: Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Federico Costa

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a Joilda Silva Nery

Salvador

2022

Ficha Catalográfica
Elaboração Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

A599t Anjos, Marília Santos dos.

Tuberculose infantil: desigualdades sociodemográficas e resistência medicamentosa / Marília Santos dos Anjos. – Salvador: M.S. Anjos, 2022.

112 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Federico Costa.

Coorientadora: Profa. Dra. Joilda Silva Nery.

Tese (Doutorado) - Instituto de Saúde Coletiva. Universidade Federal da Bahia.

1. Tuberculose Infantil. 2. Determinantes Sociais. 3. Fatores Associados. 4. Epidemiologia. I. Título.

CDU 616.24-002.5



Universidade Federal da Bahia
Instituto de Saúde Coletiva
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

MARÍLIA SANTOS DOS ANJOS

Tuberculose infantil: desigualdades sociodemográficas e resistência medicamentosa.

A Comissão Examinadora abaixo assinada aprova a Tese, apresentada em sessão pública ao Programa de Pós-Graduação do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia.

Data de defesa: 16 de dezembro de 2022.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Federico Costa - Orientador - ISC/UFBA

Prof. Dra. Joilda Silva Nery - Coorientadora - ISC/UFBA

Prof. Dra. Susan Martins Pereira - ISC/UFBA

Prof. Dra. Ionara Magalhães de Souza - UFRB

Prof. Dr. Mauro Niskier Sanchez - UNB

Salvador
2022

Dedico este trabalho a todas as pessoas que acreditam num futuro melhor por meio da educação. Sobretudo, à minha mãe, que me ensinou isso desde pequena, que sempre me incentivou e acreditou no meu potencial.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que me deu forças e os meios necessários para chegar até aqui.

Agradeço à minha família querida, pais, irmãos e esposo que estiveram torcendo por mim e me ajudando como podiam durante todo o processo. Agradeço cada gesto de carinho e cuidado que por menor que pareça, foi fundamental para mim e eu nunca esquecerei de tudo que fizeram por mim nesse período e na minha vida como um todo. Estamos juntos nessa jornada.

Agradeço em particular à pessoa que esteve mais próxima de mim durante todo processo, meu esposo Fabricio Santos, que me ajudou em diversos momentos, me apoiou incondicionalmente e sempre me incentivou nos meus projetos e ambições.

Agradeço ao meu orientador Professor Federico Costa por acreditar em mim, por me orientar, pelos ricos ensinamentos, por ser gentil, por me desafiar e extrair o melhor de mim.

Agradeço igualmente minha querida co-orientadora Professora Joilda Nery por todos os ensinamentos nesse período, sem dúvidas foi fundamental para minha trajetória acadêmica. Mas principalmente por ser um modelo de inspiração para mim.

Agradeço a todos os(as) amigos(as) queridos que fiz durante o tempo que estive no ISC. Por todas as trocas que tivemos, todos os momentos de estudos e momentos de descontração. Em especial, agradeço à Viviane de Jesus, Déborah Santos, Andréa Ferreira, Lacita Skalinski, Nila Smith, Leandro Luz, Roberta Freitas, Ericka Browne, Tatiane Meira, Marcio Natividade e todos que direta ou indiretamente cruzaram meu caminho e de alguma forma contribuíram com meu crescimento. Minha trajetória, sem dúvidas, foi mais leve, por ter conhecido vocês e por ter contado com vocês em diversos momentos difíceis e desafiadores.

Um agradecimento especial à Camila Silveira por todos os ensinamentos, pela troca, pela disponibilidade de me ajudar em diversos momentos e por aceitar uma parceria que foi fundamental para a finalização desta tese.

Agradeço a todos os integrantes do grupo de TB do CIDACS. Sem dúvidas nossas trocas e suas contribuições foram fundamentais em diversas etapas de construção desta tese.

Agradeço a todos os professores do ISC por todos os ensinamentos. Vocês foram fundamentais para a construção do conhecimento que me permitiu chegar até aqui e construir um trabalho do qual me orgulho.

Aos professores que se disponibilizaram para integrar a banca da qualificação e da defesa. Não tenho dúvidas que suas contribuições só irão enriquecer este trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação do Instituto de Saúde Coletiva, ao ISC e as/os funcionárias/os que estão conosco no dia a dia, tiram nossas dúvidas e nos ajudam como podem.

Ao CNPq pela Bolsa do doutorado, fundamental para o desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço imensamente à todas as pessoas que direta ou indiretamente possibilitaram a realização deste trabalho.

RESUMO

Introdução: a tuberculose ainda se configura como um importante problema de saúde pública, sendo uma das dez principais causas de morte no mundo. A epidemiologia da tuberculose está intimamente relacionada aos determinantes sociais, pois influenciam no risco de exposição, na susceptibilidade, na progressão da doença, tempo de diagnóstico e tratamento, bem como na adesão e, conseqüentemente, no sucesso do tratamento. A doença atinge de modo desigual os grupos étnico-raciais pretos, pardos e indígenas, e tendo em vista que a maioria dos estudos sobre tuberculose contempla, em sua maioria, a faixa etária dos adultos, surge a necessidade de novos estudos sobre tuberculose voltados para as crianças e adolescentes. **Objetivo:** investigar os determinantes relacionados ao adoecimento, ao desfecho de tratamento e à resistência medicamentosa da tuberculose em menores de 15 anos no Brasil. **Metodologia:** a tese é composta de três artigos. No primeiro artigo foi realizado um estudo observacional, exploratório e descritivo. A população foi composta por todos os casos de tuberculose drogaresistente nas faixas etárias de menores de 15 anos e de 15 a 19 anos, cujos dados foram provenientes do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose de todo Brasil, no período de 2008-2019. A análise dos dados foi realizada aplicando-se o teste exato de Fisher. No segundo artigo foi realizado um estudo exploratório de coorte retrospectiva. A população do estudo foi composta de todos os casos de tuberculose em menores de 15 anos. Os dados foram provenientes do Sistema de Informação de Agravos de Notificação de todo Brasil, no período de 2008-2019. A análise dos dados foi realizada por meio da regressão de Poisson com variância robusta, com cálculo do Risco Relativo e intervalo de confiança de 95%. No terceiro artigo foi realizado um estudo de coorte. A população do estudo foi composta por todos os indivíduos menores de 15 anos inscritos na Coorte de 100 Milhões de Brasileiros. Os dados foram provenientes do Cadastro Único para Programas Sociais (CadÚnico) e posterior linkage com os dados de tuberculose registrados, obrigatoriamente, no Sistema de Informação de Agravos de Notificação de todo Brasil, no período de 2008-2018. Na análise, foram construídos modelos hierárquicos, por meio de regressão de Poisson com variância robusta, a fim de investigar os determinantes sociais da tuberculose infantil no Brasil. As análises foram desenvolvidas no software Stata 15. Ressalta-se, embora, os dados sejam secundários e não identificados, todos os aspectos éticos preconizados pela resolução 466/12 e 510/16 envolvendo pesquisa com seres humanos foram respeitados. O projeto obteve aprovação do comitê de ética em pesquisa do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia (nº do parecer: 5.075.877). **Resultados:** No artigo 1, observaram-se 46 (8,3%) casos de tuberculose drogaresistente em menores de 15 anos e 509 (91,7%) casos na faixa etária de 15-19 anos. A distribuição por sexo é diferente nas duas faixas etárias, registrando-se uma proporção de 70% de meninas na faixa etária menor de 15 anos e 45% na faixa de 15 a 19 anos. Foram observadas diferenças estatisticamente significantes em: a raça/cor, forma clínica, local do provável contágio, ser contato de algum caso de tuberculose e realização do tratamento diretamente observado. Em relação ao artigo 2, notou-se que as crianças negras, pardas e indígenas apresentaram um risco maior de ter resultados desfavoráveis em comparação com as crianças brancas (24%, 29%, e 29%, respectivamente). Crianças com menos de um ano de idade apresentaram um RR de 1,80 (95%CI: 1,61-2,00) e crianças de 1 a 4 anos apresentaram um RR de 1,19 (95%CI: 1,06-1,33), compondo as faixas etárias com maior risco de ter algum resultado desfavorável. Crianças diagnosticadas com HIV positivo apresentaram um

risco quase três vezes maior de desfechos desfavoráveis do que aquelas com resultado negativo para HIV [RR: 2,61; 95%CI: 2,33-2,94)]. Em relação ao artigo 3, foram incluídos 21.619.026 indivíduos e destes, 5.743 casos de tuberculose. Destes, 51% dos casos ocorreram no sexo masculino, 68% em crianças menores de 5 anos e 60% em pessoas de raça/cor parda. A análise multivariada revelou que o local de residência, como morar nas regiões Norte e Sudeste e zona urbana, viver num domicílio com chefe de família do sexo feminino, menor renda, maior densidade domiciliar e ser de raça/cor negra ou indígena estavam associados a um maior risco de tuberculose. **Conclusões:** é necessário reduzir a incidência dos casos de tuberculose e de tuberculose drogarristente, sobretudo nas crianças, bem como atingir as metas e indicadores de controle de tuberculose estabelecidos pelos órgãos nacionais e internacionais. Também, é imprescindível reforçar a importância da notificação no sistema de informação da tuberculose drogarristente (SITE TB) para a produção de estimativas mais acuradas. O estudo revelou disparidade acentuada e maior risco de resultado desfavorável de tuberculose em crianças e adolescentes pretos, pardos e indígenas, além de mostrar que crianças menores de cinco anos precisam de atenção específica, pois apresentaram risco maior de ter resultados desfavoráveis. Esse trabalho também contribuiu para ampliar a compreensão sobre a situação epidemiológica da tuberculose infantil durante a última década no Brasil.

Palavras-chave: Tuberculose infantil; Determinantes sociais; Fatores associados; Epidemiologia.

ABSTRACT

Introduction: tuberculosis is still an important public health problem, being one of the ten main causes of death in the world. The epidemiology of tuberculosis is closely related to social determinants, as they influence the risk of exposure, susceptibility, disease progression, time of diagnosis and treatment, as well as adherence and, consequently, treatment success. The disease affects the black, brown, and indigenous ethnic-racial groups unequally, and considering that most studies on tuberculosis include, for the most part, the age group of adults, is importante to perform new studies on tuberculosis especifically for children and teenagers. **Objective:** to investigate the determinants related to illness, treatment outcome, and drug resistance of tuberculosis in children under 15 years of age in Brazil. **Methodology:** the thesis is composed of three articles. In the first article, an observational, exploratory, and descriptive study was carried out. The population consisted of all cases of drug-resistant tuberculosis in the under 15 and 15 to 19 age groups, whose data came from the Information System for Special Tuberculosis Treatments throughout Brazil, over the period 2008-2019. Data analysis was performed using Fisher's exact test. In the second article, an exploratory retrospective cohort study was carried out. The study population consisted of all cases of tuberculosis in children under 15 years of age. Data came from the Information System for Notifiable Diseases throughout Brazil, from 2008 to 2019. Data analysis was performed using Poisson regression with robust variance, with the calculation of Relative Risk and a confidence interval of 95 %. In the third article, a cohort study was carried out. The study population consisted of all individuals under 15 years of age enrolled in the Cohort of 100 Million Brazilians. Data came from the Single Registry for Social Programs (CadÚnico) and subsequent linkage with tuberculosis data registered, mandatorily, in the Notifiable Diseases Information System throughout Brazil, in the period 2008-2018. In the analysis, hierarchical models were constructed using Poisson regression with robust variance, to investigate the social determinants of childhood tuberculosis in Brazil. The analyzes were developed using the Stata 15 software. It is noteworthy that, although the data are secondary and unidentified, all ethical aspects advocated by resolutions 466/12 and 510/16 involving research with human beings were respected. The project was approved by the research ethics committee of the Instituto de Saúde Coletiva of the Federal University of Bahia (opinion number: 5,075,877). **Results:** In article 1, 46 (8.3%) cases of drug-resistant tuberculosis were observed in children under 15 years of age and 509 (91.7%) cases in the 15-19 age group. The distribution by sex is different in the two age groups, registering a proportion of 70% of girls in the under-15 age group and 45% in the 15 to 19 age group. Statistically significant differences were observed in race/color, clinical form, place of probable contagion, being in contact with a case of tuberculosis, and carrying out the treatment directly observed. Regarding Article 2, it was noted that black, brown, and indigenous children had a higher risk of having unfavorable outcomes compared to white children (24%, 29%, and 29%, respectively). Children under one year of age had an RR of 1.80 (95%CI: 1.61-2.00) and children aged 1 to 4 years had an RR of 1.19 (95%CI: 1.06 -1.33), comprising the age groups with the highest risk of having an unfavorable outcome. Children diagnosed HIV-positive had an almost three-fold increased risk of poor outcomes than those HIV-negative [RR: 2.61; 95%CI: 2.33-2.94]. Regarding Article 3, 21,619,026 individuals were included, and of these, 5,743 cases of tuberculosis. Of these, 51% of cases occurred in males, 68% in children under 5 years of age, and 60% in people of mixed race/color. Multivariate analysis revealed that the place of residence, such as living in

the North and Southeast regions and urban areas, living in a household with a female head of household, lower income, higher household density, and being of black or indigenous race/color were associated with a higher risk of tuberculosis. It is necessary to reduce the incidence of cases of tuberculosis and drug-resistant tuberculosis, especially in children, as well as to achieve the goals and indicators for tuberculosis control established by national and international bodies. It is also essential to reinforce the importance of reporting in the drug-resistant tuberculosis information system (SITE TB) to produce more accurate estimates. The study revealed a marked disparity and a greater risk of an unfavorable outcome from tuberculosis in black, brown and indigenous children and adolescents, in addition to showing that children under five years of age need specific attention, as they have a greater risk of having unfavorable outcomes. This work also contributed to broadening the understanding of the epidemiological situation of childhood tuberculosis during the last decade in Brazil.

Keywords: Childhood tuberculosis; Social determinants; Associated factors; Epidemiology.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AIC- Akaike Information Criterion
BCG- bacilo Calmette-Guérin
BIC- Bayesian Information Criterion
CDC- Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CI- Confidence Interval
CIDACS- Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para Saúde
IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IRR- Incidence Rate Ratio
OMS- Organização Mundial da Saúde
RR- Risco Relativo
SINAN- Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SITE TB- Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose
TDO- Tratamento Diretamente Observado
TB- Tuberculose
TB DR- tuberculose drogarresistente
TB MDR- tuberculose multidroga resistente
TB XDR- tuberculose extensivamente resistente

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Artigo 1

Figura 1. A- Distribuição dos casos de Tuberculose drogarresistente em menores de 15 anos.	33
Figura 2. B- Distribuição dos casos de TBDR em adolescentes de 15-19 anos. Brasil, 2008-2019	39
Tabela 1- Caracterização e comparação entre menores de 15 anos e adolescentes de 15 a 19 anos com tuberculose drogarresistente (TBDR) no período de 2008-2019, Brasil.	34

Artigo 2

Figura 1. Flowchart of the description of the participants included in the study. Brazil, 2008-2019	39
Tabela 1. Description of the sociodemographic and clinical variables of the cases of tuberculosis in under-15s in the 2008-2019 period, Brazil.	40
Gráfico 1. Ratio of unfavorable outcomes (non-cure) of TB according to race/ethnicity and geographic region per 100,000 inhabitants in the 2008-2019 period, Brazil.	41
Tabela 2. Proportion of TB cases according to treatment outcome, bivariate and multivariate analysis of sociodemographic and clinical factors associated with an unfavorable treatment outcome in under-15s with TB, Brazil, 2008-2019.....	42

Artigo 3

Figura 1. Flowchart of the description of the participants included in the study. Brazil, 2008-2018	51
Tabela 1. Individual, household and geographic characteristics of the population under 15 years of age, new and non-new cases of tuberculosis in the 'Cohort of 100 Million Brazilians', occurred between 2008-2018	53
Tabela 2. Incidence rate of new cases of childhood tuberculosis, according to demographic, socioeconomic, household and geographic characteristics, diagnosed in the 'Cohort of 100 Million Brazilians', 2008-2018.....	55
Tabela 3. Multivariate hierarchical association of socioeconomic factors with childhood tuberculosis incidence in the 100 Million Brazilian Cohort using a complete-case analysis (n=13,506,608), 2008-2018	57
Tabela suplementar 1 (S1). Table S1. Clinical characteristics of new tuberculosis cases diagnosed in children under 15 years of age in the 'Cohort of 100 Million Brazilians', 2008-2018	64
Tabela suplementar 2 (S2). Multivariate hierarchical association of socioeconomic factors with childhood tuberculosis incidence in the 100 Million Brazilian Cohort using a complete-case analysis, in urban zone (n=10,904,353), 2008-2018.....	65
Tabela suplementar 3 (S3). Multivariate hierarchical association of socioeconomic factors with childhood tuberculosis incidence in the 100 Million Brazilian Cohort using a complete-case analysis, in rural zone (n=2,602,255), 2008-2018.....	67

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	14
1 INTRODUÇÃO.....	15
2 OBJETIVOS.....	18
2.1 Objetivo Geral.....	18
2.2 Objetivos específicos.....	18
3 RESULTADOS.....	21
Artigo 1: Tuberculose drogarresistente em crianças e adolescentes no período de 2008-2019, Brasil.....	22
Artigo 2: Factors associated with the outcomes of childhood tuberculosis treatment in Brazil from 2008 to 2019: A retrospective cohort study.....	36
Artigo 3: Social Determinants of Childhood Tuberculosis in the 100 Million Brazilian Cohort.....	49
4 CONCLUSÕES.....	68
ANEXO - Projeto de tese.....	69

APRESENTAÇÃO

Quando ingressei no curso de doutorado em 2018, eu tinha uma proposta diferenciada que eu apresento neste momento. No ano de 2019, após cursar algumas disciplinas surgiu a possibilidade de mudar de tema e contar com a co-orientação da Professora Joilda Nery. Aceitei a proposta e começamos a pensar sobre meus interesses acerca da tuberculose.

Finalizei as disciplinas no final de 2019 e, concomitantemente, fui me aprofundando na temática e construindo um novo projeto. No início do ano seguinte eclodiu a pandemia e colocou o mundo de cabeça pra baixo. Nesse contexto, foi difícil manter o foco nos estudos e na escrita quando havia um medo muito grande acerca da COVID-19.

No processo de retomada da escrita, surgiu a possibilidade de utilizar o referencial teórico produzido para integrar o capítulo de um livro. O capítulo produzido foi intitulado “Tuberculose infantil: faces e interfaces” e estará presente no volume II do e-book “Vulnerabilidades na Saúde da População Negra”. É válido ressaltar que até a presente data o volume II se encontra em edição para publicação em breve.

Após a escrita do capítulo, no final de 2020 consegui qualificar e tive os direcionamentos necessários para prosseguir e desenvolver os artigos da tese. Foram muitas orientações, análises, revisões e reuniões para que, finalmente, chegássemos na etapa que nos encontramos hoje. A tese é intitulada: Tuberculose infantil: desigualdades sociodemográficas e resistência medicamentosa e é composta de três artigos apresentados a seguir:

Artigo 1: Tuberculose drogarresistente em crianças e adolescentes no período de 2008-2019, Brasil. Esse artigo descreveu o perfil dos casos de tuberculose drogarresistente na última década no Brasil, sua distribuição, além de comparar as diferenças entre menores de 15 anos e adolescentes de 15 a 19 anos.

Artigo 2: Factors associated with the outcomes of childhood tuberculosis treatment in Brazil from 2008 to 2019: A retrospective cohort study. Esse artigo analisa os desfechos de tratamento dos casos de tuberculose em menores de 15 anos no Brasil, revelando principalmente disparidades regionais e de raça/cor. O artigo foi submetido recentemente ao Journal of Pediatrics.

Artigo 3: Social Determinants of Childhood Tuberculosis in the 100 Million Brazilian Cohort. Esse artigo analisou as incidências de tuberculose infantil de acordo com variáveis sociodemográficas em três níveis hierárquicos, a fim de compreender os determinantes associados ao risco de tuberculose infantil.

1 INTRODUÇÃO

Nos dias atuais, a tuberculose (TB) ainda se configura como um importante problema de saúde pública, sendo uma das dez principais causas de morte no mundo (WHO, 2018). O Brasil é um dos países que contribui, significativamente, para este cenário. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) apesar dos esforços, o Brasil está entre os 30 países com maior carga de tuberculose no mundo (WHO, 2019). A epidemiologia da tuberculose está intimamente relacionada aos determinantes sociais, pois influenciam no risco de exposição, na susceptibilidade, progressão da doença, tempo de diagnóstico e tratamento, bem como na adesão e, conseqüentemente, no sucesso do tratamento (DUARTE et al, 2018). Sendo assim, é importante realizar a análise de determinada condição de saúde, nesse caso, a tuberculose infantil, a partir da óptica dos determinantes sociais, a fim de reconhecer a saúde como o conjunto de condições integrais e coletivas de existência, que sofre influências do contexto político, socioeconômico, cultural e ambiental (LOPES, 2005).

As metas dos Objetivos do Desenvolvimento Sustentável relacionadas ao fim da tuberculose como problema de saúde pública, exigem dos programas de controle novas estratégias, que considerem o enfrentamento dos determinantes sociais (BRASIL, 2019). Nesse contexto, destaca-se a tuberculose infantil - que é evitável e curável (COWGER; WORTHAM; BURTON, 2019). A importância da tuberculose como causa de morbidade e mortalidade em crianças e adolescentes com menos de 15 anos de idade e as peculiaridades da prevenção, diagnóstico e tratamento da doença nessa faixa etária apenas, recentemente, ganharam proeminência na comunidade científica internacional (CARVALHO et al, 2018; WHO, 2013).

As principais medidas de prevenção e controle da tuberculose dizem respeito à oferta da vacina BCG, que previne as formas mais graves em crianças e que teve impacto na redução da mortalidade infantil por tuberculose em países endêmicos, como o Brasil, bem como a identificação precoce de casos suspeitos e tratamento adequado dos casos confirmados (BRASIL, 2019). Outras medidas como a implementação da identificação e do tratamento da infecção latente da tuberculose, além das medidas de controle de infecção por aerossóis em serviços de saúde também são importantes (BRASIL, 2019).

Outra questão a ser considerada acerca da tuberculose é o fato de atingir grupos étnico-raciais de modo desigual, o que exige do Estado medidas orientadas

para reduzir as iniquidades em conformidade com o que é preconizado pela Política Nacional de Saúde Integral da População Negra (BRASIL, 2009). Diante disso, o conceito de “necropolítica” nos auxilia no entendimento de que existem diferenças nas ações do Estado em relação a determinados grupos e à distribuição diferencial do direito à vida (MBEMBE, 2018). Portanto, se a intenção é considerar os determinantes sociais na formulação de políticas públicas, é fundamental discutir como a raça/cor dos indivíduos impacta no adoecimento por tuberculose e seus desfechos.

O Brasil é signatário da Convenção Internacional sobre a Eliminação de todas as Formas de Discriminação Racial que foi aberta à assinatura em 1966 e reconhecida como decreto pela legislação brasileira desde 1969. A análise do documento já relata a importante barreira da discriminação racial a ser combatida no país (BRASIL, 1969). Décadas mais tarde, ao considerar o combate à discriminação racial, a fim de garantir o acesso da população negra de forma equitativa ao direito à saúde e às especificidades da população negra, foi formulada a Política Nacional de Saúde Integral da População Negra que tem como marca o reconhecimento do racismo, das desigualdades étnico-raciais e do racismo estrutural como determinantes sociais das condições de saúde, com vistas à promoção da equidade em saúde (BRASIL, 2009).

Nos últimos anos, cada vez mais estudos que analisam os desfechos de saúde sob a perspectiva das disparidades étnico-raciais têm sido realizados. Entretanto, tendo em vista as desigualdades e o perfil sociodemográfico do Brasil, é importante que novos estudos sejam feitos (CHIAVEGATTO FILHO; LAURENTI, 2013; HONE et al, 2017). Em um estudo realizado por Castro e colaboradores (2018) os resultados apontaram que os cenários onde existiam maior heterogeneidade sociodemográfica e econômica também tiveram maior desigualdade na incidência de tuberculose (CASTRO et al, 2018). O estudo também encontrou uma incidência de tuberculose maior na população indígena, do que na não-indígena e nos bairros com menor índice de desenvolvimento humano (IDH) (CASTRO et al, 2018). É válido ressaltar que os cenários com maior heterogeneidade podem exigir mais recursos para alcançar o mesmo impacto das medidas de controle de doenças na população do que aqueles com menor heterogeneidade (CASTRO et al, 2018).

No que se refere à saúde da criança, esta deve ser acompanhada desde o início do seu desenvolvimento, com atenção voltada para o acompanhamento do pré-natal. Nessa perspectiva, a atenção à saúde das mulheres negras permite entender o racismo como importante determinante social e pode intervir no desenvolvimento e na

saúde da mãe e da criança (THEOPHILO; RATTNER; PEREIRA, 2018). Sendo assim, as crianças em estado de vulnerabilidade social sofrem com as doenças relacionadas ao racismo estrutural na medida em que seus direitos não são respeitados. Henriques (2001) constata que “nascer de cor parda ou cor negra aumenta de forma significativa a probabilidade de um brasileiro ser pobre”. As crianças com tuberculose ainda vivenciam as limitações das opções preventivas, diagnósticas e de tratamento, bem como a escassez de pesquisas pediátricas específicas, falha na implementação das intervenções e o estigma (BASU ROY et al, 2019).

Diante do exposto, considerando que a tuberculose atinge de modo desigual pretos, pardos e indígenas e tendo em vista que a maioria dos estudos sobre tuberculose contempla apenas a faixa etária dos adultos, impõe-se a necessidade de produção de novos estudos sobre tuberculose com recorte para a faixa etária das crianças e adolescentes, considerando também a dimensão étnico-racial.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Investigar os determinantes relacionados ao adoecimento e à resistência medicamentosa da tuberculose, considerando os aspectos étnico-raciais, em menores de 15 anos no Brasil.

2.2 Objetivos específicos

2.2.1 Caracterizar a tuberculose resistente a medicamentos entre menores de 15 anos e comparar os fatores associados entre estes e os adolescentes de até 19 anos no período de 2008-2019.

2.2.2 Analisar os fatores associados aos desfechos de tratamento de tuberculose infantil, considerando as disparidades relacionadas ao sexo, raça/cor, faixa etária e região geográfica no período de 2008-2019.

2.2.3 Analisar os fatores sociodemográficos associados à tuberculose infantil na coorte de 100 milhões de brasileiros no período de 2008-2018.

REFERÊNCIAS

BASU ROY, R. *et al.* Tuberculosis susceptibility and protection in children. *TheLancet Infectious Diseases*, v.19, p. e96–108, 2019.

BRASIL, Presidência da República. Decreto nº 65.810, de 8 de dezembro de 1969. *Promulga a Convenção Internacional sobre a Eliminação de todas as Formas de Discriminação Racial*. Brasília (DF): Presidência da República, 1969.

BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 992, de 13 de maio de 2009. *Política Nacional de Saúde Integral da População Negra*. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Manual de para o Controle da Tuberculose*. Brasília (DF): Ministério da saúde, 364 p. 2019.

Disponível em: <https://www.telelab.aids.gov.br/index.php/biblioteca-telelab/item/download/172_d411f15deeb01f23d9a556619ae965c9>. Acesso em: 15 de ago. de 2019.

CARVALHO, A. C. C. *et al.* Epidemiological aspects, clinical manifestations, and prevention of pediatric tuberculosis from the perspective of the End TB Strategy. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 44, n. 2, p. 134–144, abr. 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132018000200134&lng=en&tlng=en>. Acesso em: 30 agosto 2019.

CASTRO, D. B. *et al.* Tuberculosis incidence inequalities and its social determinants in Manaus from 2007 to 2016. *International Journal for Equity in Health*, v. 17, n. 1, p. 1–10, 2018.

CHIAVEGATTO FILHO, A. D. P.; LAURENTI, R. Disparidades étnico-raciais em saúde autoavaliada: análise multinível de 2.697 indivíduos residentes em 145 municípios brasileiros. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 29, n. 8, p. 1572–1582, ago. 2013. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2013000800010&lng=pt&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 16 jul. 2020.

COWGER, T. L.; WORTHAM, J. M.; BURTON, D.C. Epidemiology of tuberculosis among children and adolescents in the USA, 2007–17: an analysis of national surveillance data. *The Lancet Public Health*, v. 4, n. 10, p. e506– e516, 2019. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667\(19\)30134-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667(19)30134-3)>. Acesso em 05 de mar. de 2020.

DUARTE, R. *et al.* Tuberculosis, social determinants and co-morbidities (including HIV). *Pulmonology*, v. 24, n. 2, p. 115–119, 2018.

HENRIQUES, R. *Texto para Discussão Nº 807- Desigualdade Racial no Brasil: evolução das Condições de vida na década de 90*. Rio de Janeiro: Instituto de Pesquisa Econômica e Aplicada, 2001.

HONE, T. *et al.* Association between expansion of primary healthcare and racial inequalities in mortality amenable to primary care in Brazil: A national longitudinal analysis. *PLoS Med*, v.14, n.5, p. e1002306, 2017.

LOPES, F. Beyond the numbers barrier: racial inequalities and health. *Cadernos de saúde pública*, rio de janeiro, V. 21, N. 5, P. 1595–1601, 2005.

MBEMBE, A. *Necropolítica*. São Paulo: n.1 edições; 2018.

THEOPHILO, R. L.; RATTNER, D.; PEREIRA, E. L. The vulnerability of afro-brazilian women in perinatal care in the unified health system: Analysis of the active ombudsman survey. *Ciencia e Saude Coletiva*, v. 23, n. 11, p. 3505– 3516, 2018.

WHO, World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2019*. Geneva: World Health Organization; 2019. Disponível em: <https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/>. Acesso em 15 de jan.de 2020.

WHO, World Health Organization. *Roadmap for childhood tuberculosis*. Geneva: World Health Organization; 2013.

WHO, World Health Organization. *Global Health Estimates: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region 200-2016*. Geneva: World Health Organization; 2018.

3 RESULTADOS

Os resultados da presente Tese são apresentados sob a forma de três artigos científicos.

Artigo 1: Tuberculose drogarresistente em crianças e adolescentes no período de 2008-2019, Brasil.

Artigo 2: Factors associated with the outcomes of childhood tuberculosis treatment in Brazil from 2008 to 2019: A retrospective cohort study.

Artigo 3: Social Determinants of Childhood Tuberculosis in the 100 Million Brazilian Cohort.

Artigo 1: Tuberculose drogarresistente em crianças e adolescentes no período de 2008-2019, Brasil.

Autores: Marília Santos dos Anjos, Ariane Gonçalves, Joilda Silva Nery, Federico Costa

Resumo

Objetivo: caracterizar a tuberculose resistente a medicamentos entre menores de 15 anos e comparar os fatores associados entre estes e os adolescentes de até 19 anos no período de 2008-2019, no Brasil. **Metodologia:** trata-se de estudo descritivo, exploratório e observacional. A população deste estudo foi composta de todos os casos confirmados de tuberculose drogarresistente em crianças e adolescentes até 19 anos de todo Brasil no período de 2008 a 2019. Foram utilizados dados provenientes do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose. A análise dos dados foi realizada por meio do teste exato de Fisher e a significância estatística foi avaliada considerando-se p -valor $< 0,05$. A fim de analisar a distribuição dos casos de tuberculose drogarresistente na população do estudo foram confeccionados mapas de densidade de Kernel. **Resultados:** foram identificados 46 (8,3%) casos de tuberculose drogarresistente em menores de 15 anos e 509 (91,7%) casos na faixa etária de 15-19 anos. A tuberculose drogarresistente ocorre em todas as regiões do Brasil. A maioria dos casos ocorreu na Região Sudeste. A distribuição por sexo é diferente nas duas faixas etárias, observando-se uma proporção de 70% de meninas na faixa etária menores de 15 anos e 45% na faixa de 15 a 19 anos. Foram observadas diferenças estatisticamente significantes na análise das seguintes variáveis: raça/cor, forma clínica, local do provável contágio, ser contato de algum caso de tuberculose e realização do tratamento diretamente observado. **Conclusões:** é necessário reduzir os casos de tuberculose drogarresistente, sobretudo nas crianças, bem como atingir as metas e indicadores estabelecidos pelos órgãos competentes. Também é imprescindível reforçar a importância da notificação no sistema de informação da tuberculose drogarresistente para a produção de estimativas mais acuradas.

Introdução

A tuberculose (TB) tem sido uma das principais causas de mortalidade em crianças no mundo (KHATAMI; BRITTON; MARAIS, 2019). E, embora a taxa de sucesso do tratamento de tuberculose em crianças seja de 88%, estimativas globais apontam que, anualmente, aproximadamente 3% das crianças afetadas por tuberculose desenvolvem tuberculose drogarresistente (TBDR)(JENKINS; YUEN, 2018; WHO, 2021). No período de 2018 a 2020, o total de 12.219 crianças com TBDR iniciaram tratamento, mas esse número, embora expressivo, está muito distante do esperado, representando apenas 11% da meta global definida pela Organização das Nações Unidas (ONU) para o período de 2018 a 2022 (WHO, 2021).

O Brasil se encontra entre os 30 países com maior carga de TB no mundo(WHO, 2021). De acordo com o Boletim Epidemiológico de 2021 do Ministério da Saúde, entre 2015 e 2020, foi diagnosticado um total de 7.749 casos deTBDR (BRASIL, 2021a). A principal questão é que as taxas de incidência de cepas resistentes estão diretamente relacionadas ao abandono do tratamento e reingresso após abandono(REIFEGERSTE; VAZ, 2020). E, apesar dos dados disponíveis serem estimativas, o problema da drogarresistência no Brasil não se concentra na magnitude do número de casos, mas no seu potencial de disseminação (DALCOLMO; ANDRADE; PICON, 2007).

Nos últimos anos, os esforços dos especialistas possibilitaram uma ampliação do foco de pesquisas sobre TB infantil e TB DR (JENKINS; YUEN, 2018). Considerando que os maiores desafios da TBDR infantil, estão concentrados nas fases de diagnóstico e tratamento (HARAUSZ *et al.*, 2018). Como alternativa, novos diagnósticos e medicamentos desenvolvidos, inicialmente, para adultos estão sendo aproveitados para o manejo pediátrico e têm contribuído para avanços e melhorias no tratamento deste grupo etário(SEDDON *et al.*, 2021; SOLODOVNIKOVA *et al.*, 2021).

Por conseguinte, outros desafios correspondem à falta de formulações adequadas para as crianças, os regimes de tratamentos com longa duração e a toxicidade dos medicamentos (SCHAAF, 2019). Os estudos atuais têm se voltado para a compreensão da eficácia e segurança dos medicamentos novos e reaproveitados, como a bedaquilina e delamida (D'AMBROSIO *et al.*, 2017; RAMACHANDRAN, 2019). A adição desses novos medicamentos tem possibilitado regimes menos tóxicos e duração mais curta (SCHAAF, 2019). No entanto, são

necessários dados mais específicos referente a essas inovações terapêuticas nessa população e pesquisas mais amplas sobre o manejo pediátrico baseado em evidências (SEDDON *et al.*, 2021).

Ainda existem enormes lacunas concernentes à qualidade dos dados epidemiológicos que possibilitem caracterizar os fatores envolvidos na prevalência da TBDR em crianças e adolescentes (TAHAN; GABARDO; ROSSONI, 2020; WHO, 2019). Portanto, considerando, o panorama mundial da tuberculose resistente a medicamentos, bem como a vulnerabilidade das crianças e adolescentes nesse contexto e, a importância da redução da disseminação e mortalidade dessa população, é fundamental conhecer os indicadores epidemiológicos da TB para o planejamento de ações efetivas e identificação de necessidades e situações que estabelecem desafios como, por exemplo, o cenário atual de COVID-19 (SILVA *et al.*, 2021; WHO, 2020). Diante do exposto, este artigo tem como objetivo caracterizar a tuberculose resistente a medicamentos entre menores de 15 anos e comparar os fatores associados entre estes e os adolescentes de até 19 anos no período de 2008-2019, no Brasil.

Metodologia

Desenho do estudo, participantes e fonte dos dados

Trata-se de estudo observacional, exploratório e descritivo de dados provenientes do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITE-TB). A população deste estudo foi composta por todos os casos de TBDR confirmados em crianças e adolescentes de até 19 anos de todo o Brasil, no período de 2008 a 2019. A solicitação dos dados foi efetuada mediante Sistema Eletrônico do Serviço de Informações ao Cidadão (e-sic), sob o protocolo nº 25820.003957/2020-37.

Definição das Variáveis

As variáveis desse estudo foram:

- Faixa etária: <15 e 15-19;
- Região geográfica: Norte, Nordeste, Centro-oeste, Sudeste e Sul;
- Desfecho de tratamento: cura, abandono e outros desfechos;
- Raça/cor: brancos, pardos, pretos, amarelos, indígenas e sem

informação;

- Sexo: feminino e masculino;
- Tipo de entrada/admissão: caso novo no SITE TB (nunca tratado para TBDR anteriormente ou tratado por menos de 30 dias, mesmo que o paciente tenha informado três tratamentos anteriores para TB), recidiva (retratamento para TBDR após cura ou tratamento completo anterior, para TBDR), após abandono (retratamento para TBDR após a interrupção do uso do esquema terapêutico para TBDR por mais de trinta dias), falência (retratamento para TBDR após tratamentos para TBDR anteriores) mudança de esquema (retratamento para TBDR após indicação de mudança de esquema), outro modo de entrada (outra situação não contemplada nas opções acima);
- forma clínica: pulmonar, extrapulmonar ou ambas;
- Testagem HIV: positivo; negativo; não realizado;
- Contato de algum caso de tuberculose: sim ou não;
- Tipo de Resistência: Primária, adquirida, sem informação;
- Padrão de resistência inicial: Monorresistência quando há resistência a somente um fármaco antituberculose (rifampicina ou isoniazida), Polirresistência quando há resistência a dois ou mais fármacos antituberculose (exceto a associação rifampicina e isoniazida), Resistência à rifampicina (TB RR): resistência à rifampicina identificada exclusivamente por meio do teste rápido molecular (TRM-TB), ainda sem teste de sensibilidade e sem outras resistências conhecidas; Multirresistência (TB MDR) quando há resistência a pelo menos rifampicina e isoniazida, Resistência extensiva (TB XDR): resistência à rifampicina e isoniazida acrescida de resistência a fluoroquinolona (qualquer delas) e linezolida ou bedaquilina (BRASIL, 2021b).
- Local do provável contágio: Intradomiciliar, Instituição de saúde, Trabalho/escola, Social/comunitário e Ignorado;
- Quantidade de tratamentos anteriores: nenhum, 1, 2, 3 ou mais;
- Realização do Tratamento diretamente observado: sim; não; sem informação

Análise dos dados

A análise descritiva dos dados foi realizada por meio de frequências absolutas e relativas. A comparação entre os grupos etários de acordo com as variáveis de interesse foi realizada através do teste exato de Fisher. A significância estatística foi avaliada através do p-valor $< 0,05$. A análise dos dados foi desenvolvida com o auxílio

do programa STATA, versão 12.0 para Windows. Foi excluída uma observação *missing* na variável “padrão de resistência inicial”.

Mapas

Para a criação dos mapas de densidade de Kernel foi utilizado o programa QGIS Desktop, 3.16.16 com GRASS 7.8.5. As bases cartográficas foram obtidas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Foram utilizadas malhas estaduais e municipais. Através do geocódigo municipal foram alocados, aleatoriamente, pontos dentro de cada feição municipal, de acordo com a quantidade de casos de TBDR em cada cidade. O sistema de referência de coordenadas utilizado foi SIRGAS 2000, WGS- EPSG 4326.

Aspectos éticos

Todos os aspectos envolvendo a pesquisa com seres humanos foram respeitados, conforme preconizado pelas resoluções 466/12 e 510/2016 do CONEP/CNS/MS. O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Saúde Coletiva da UFBA sob parecer nº 5.075.877.

Resultados

Durante o período do estudo foram identificados 46 (8,3%) casos de TBDR notificados no SITE-TB em menores de 15 anos e 509 (91,7%) casos na faixa etária de 15-19 anos em todo Brasil. Em relação à região geográfica de notificação, metade dos casos, em ambas as faixas etárias era proveniente da região Sudeste do país (Tabela 1). Através dos mapas (figuras A e B) foi possível observar a distribuição dos casos de TBDR por estado. Embora a maior proporção de casos concentre-se na região sudeste, registra-se a ocorrência de TBDR para ambas as faixas etárias em todas as regiões do país, com destaque para o estado do Rio de Janeiro.

Em relação às variáveis sociodemográficas, aproximadamente, 70% eram do sexo feminino na faixa etária menores de 15 anos, enquanto na faixa etária de 15 a 19 anos representavam 45%. Em relação à raça/cor, 30% se declararam brancos na faixa etária menores de 15 anos e 36% no grupo de 15-19 anos. Pretos e pardos representaram mais de 60% dos casos em ambos os grupos etários (Tabela 1).

Aproximadamente, 70% dos menores de 15 e 97% dos adolescentes de 15 a 19 anos apresentaram a forma clínica pulmonar da TB, sendo a diferença entre os dois grupos considerada estatisticamente significativa ($<0,001$). No que se refere à forma clínica extrapulmonar, cerca de 20% do grupo etário de menores de 15 anos apresentaram TB extrapulmonar, enquanto no grupo de 15 a 19 anos apenas 1% apresentou essa forma clínica. O desfecho de tratamento de cura foi observado em 20 indivíduos (43,5%) com menos de 15 anos e 159 (31,4%) na faixa etária 15-19 anos. Cerca de 4% dos participantes em ambos os grupos etários eram HIV positivos (Tabela 01).

Em relação ao padrão de resistência inicial, 52% dos menores de 15 anos e 44% de 15-19 apresentaram o padrão de Multirresistência (TB MDR). Seguidos da resistência à Rifampicina, com 24% nos menores de 15 anos e 33% nos adolescentes de 15 a 19 anos. Em relação ao tipo de resistência, 52% em ambas as faixas etárias apresentaram a resistência primária. A maioria dos participantes deu entrada no sistema como caso novo, tanto no grupo menor de 15 (91%), quanto no grupo de 15 a 19 anos (87%).

Nos menores de 15 anos observou-se que 17% tinham contato com alguém com TB a essa diferença foi estatisticamente significativa comparada ao outro grupo. Em seguida, sobre o local do provável contágio, 52% dos menores de 15 e 30% do grupo de 15-19 anos, foram infectados provavelmente no ambiente intradomiciliar, entretanto, para 41% e 55%, respectivamente, o local do provável contágio foi registrado como ignorado (p -valor = 0,048) (Tabela 1).

Ao analisar a variável quantidade de tratamentos anteriores, cerca de 40% em ambos os grupos já haviam realizado tratamento antituberculose, pelo menos, uma vez (Tabela 1). Em relação à realização do tratamento diretamente observado (TDO), 34% dos menores de 15 e 17% do grupo de 15-19 anos tiveram acompanhamento, entretanto, para mais da metade das crianças e adolescentes em ambos os grupos essa variável consta sem informação (Tabela 1).

Discussão

Nosso estudo analisou a base de dados do SITE TB por mais de 10 anos e comparou os menores de 15 anos com adolescentes de 15 a 19 anos de idade acerca dos fatores sociodemográficos e clínicos da TBDR. A maioria das crianças e

adolescentes em ambos os grupos etários era proveniente da região Sudeste. Os menores de 15 anos e os adolescentes de 15 a 19 anos tiveram diferença estatisticamente significativa em relação ao sexo, raça/cor, forma clínica da TB, local do provável contágio e contato próximo a pessoas com TB.

Em relação ao sexo, a grande maioria das crianças e adolescentes menores de 15 anos do nosso estudo era do sexo feminino, embora essa tendência não acompanhe o grupo de 15-19 anos, esse padrão também foi observado em outros estudos sobre TBDR para a faixa etária de menores de 15 anos realizado em outros países (DHAKULKAR *et al.*, 2021; NAZ *et al.*, 2021). Em maiores de 15 anos, é frequentemente observada uma predominância da TBDR no sexo masculino, o que corrobora com os dados reportados pela OMS e em outros estudos sobre a doença em adultos (EL HAMDOUNI *et al.*, 2019; VALENÇA *et al.*, 2020; WHO, 2020).

No que se refere à raça/cor, os grupos mais vulnerabilizados são os afrodescendentes - pretos e pardos - que juntos somam quase metade da frequência de TBDR, refletindo a relação entre a tuberculose e as iniquidades sociais. Não obstante, esses grupos também apresentam os piores indicadores sociais e de saúde (OSÓRIO, 2019; SANTOS *et al.*, 2020). Outros estudos realizados em cenários diferentes do brasileiro, em países onde crianças não brancas se encontram em menor número, também têm relatado maior incidência de TB infantil em crianças não brancas, demonstrando que o racismo se configura como importante fator de risco social para a doença (NELSON; WELLS, 2004; RUWENDE *et al.*, 2011).

Embora o Ministério da Saúde (2021b) recomende o tratamento diretamente observado (TDO), a falta de informação acerca dessa variável representou uma limitação, pois dificulta sua análise apropriada. Um resultado similar também pode ser visto no estudo de Augusto e colaboradores (2013) no qual, de 2002 a 2009, apenas 21% das pessoas de todas as idades e com todos os tipos e formas clínicas da TB recebeu TDO (AUGUSTO *et al.* 2013). Em seguida, no que tange o tipo de resistência, metade das crianças e adolescentes em ambos os grupos apresentaram a resistência primária e, a outra metade, resistência adquirida. Em adultos há a predominância da resistência adquirida (BRASIL, 2019; VALENÇA *et al.*, 2020). Os nossos achados mostraram que boa parte das crianças e adolescentes em ambos os grupos realizaram pelo menos um ou mais tratamentos antituberculose anteriormente. Nesse contexto, a TDO é especialmente importante a fim de prevenir o abandono e

consequentemente o desenvolvimento da resistência medicamentosa (BRASIL, 2021b). Além do mais, através do TDO também é possível melhorar as taxas de sucesso de tratamento e cura de modo geral (BRASIL, 2021b; RABAHI *et al.*, 2017; VALENÇA *et al.*, 2020). Bem como atingirmetas e estimativas globais para TBDR (WHO, 2021).

Embora tenhamos analisado todos os casos de TBDR registrados no SITE TB em crianças e adolescentes até 19 anos, apenas com uma exclusão, sabe-se que ainda existem lacunas acerca da notificação da TBDR no SITE TB. No estudo realizado por Bartholomay e colaboradores, foi encontrado que 17% dos casos notificados como TBDR no SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) não foram migrados para o SITE TB, como deveriam e essa subnotificação é maior nos estados do Norte e Nordeste do país (BARTHOLOMAY *et al.*, 2020). Esses dados revelam disparidades e fragilidades regionais, sobretudo, nas regiões mais vulnerabilizadas e economicamente mais pobres do país, além de reforçar a importância dos serviços de saúde não só nodiagnóstico e tratamento, mas também na notificação adequada dos casos de TB DR no SITE TB.

Outra limitação do estudo correspondeu ao número pequeno de participantes menores de 15 anos e quantitativo de variáveis sem informação o que impossibilitou uma análise estatística mais robusta, bem como uma análise desagregada em mais faixas etárias. Entretanto, apesar do número reduzido, foi possível comparar os grupos de modo a ampliar a compreensão sobre as principais diferenças e similaridades acerca da TB DR em crianças e adolescentes no Brasil.

Conclusão

Este estudo possibilita maior conhecimento acerca do perfil epidemiológico das crianças e adolescentes com TBDR no Brasil, trazendo avanços à literatura na área. A TB em crianças e adolescentes continua sendo uma doença negligenciada. O cenário da TBDR em crianças e adolescente no Brasil é preocupante e nos mostra o quanto ainda precisamos avançar, a fim de melhorar os indicadores de saúde e atingir as metas da estratégia “END TB” da OMS. Por fim, é importante reforçar à gestão dos serviços de saúde, em nível nacional, regional e municipal a importância do TDO, sobretudo para as crianças, enquanto ferramenta na prevenção do abandono a fim de atingir o sucesso do tratamento, assim como a interrupção da cadeia de transmissão.

Não obstante, é imprescindível reafirmar a importância da notificação no sistema de informação da TBDR para a produção de estimativas mais acuradas.

Referências

- AUGUSTO, Cláudio José; CARVALHO, Wânia da Silva; GONÇALVES, Alan Douglas; CECCATO, Maria das Graças Braga; DE MIRANDA, Silvana Spindola. Characteristics of tuberculosis in the state of Minas Gerais, Brazil: 2002-2009. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v.39, n. 3, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132013000300013>
- BARTHOLOMAY, Patricia *et al.* Gaps in drug-resistant tuberculosis surveillance: Probabilistic database linkage in Brazil. *Cadernos de Saude Publica*, v. 36, n. 5, p. 1–13, 2020.
- BRASIL. *Manual de para o Controle da Tuberculose*. [S.l: s.n.], 2019. Disponível em: <https://www.telelab.aids.gov.br/index.php/biblioteca-telelab/item/download/172_d411f15deeb01f23d9a556619ae965c9>.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Tuberculose | 2021. *Boletim Epidemiológico*, v.3, n. 1, p. 44, 2021a. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102007000800006&lng=pt&tlng=pt](https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/24/boletim-tuberculose-2021_24.03#:~:text=Em 2020%2C o Brasil registrou,óbitos por 100 mil habitantes.>>.</p>
<p>BRASIL, Ministério da Saúde. Nota informativa nº 9/2021. <i>CGDR, Coordenadora-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratóriade Crônicas, Condições DCCI, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Transmissíveis, Sexualmente</i>, n. 0023125870, 2021b.</p>
<p>D'AMBROSIO, Lia <i>et al.</i> <i>Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: A systematic review</i>. <i>Journal of Thoracic Disease</i>. [S.l.]: AME Publishing Company. , 1 jul. 2017</p>
<p>DALCOLMO, Margareth Pretti; ANDRADE, Mônica Kramer de Noronha; PICON, Pedro Dornelles. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. <i>Revista de Saúde Pública</i>, v. 41, n. suppl 1, p. 34–42, set.2007. Disponível em: <. Acesso em: 1 jul. 2022.
- DHAKULKAR, Shubhangi *et al.* Treatment outcomes of children and adolescents receiving drug-resistant TB treatment in a routine TB programme, Mumbai, India. *PLoS ONE*, v. 16, n. 2 February, p. 1–12, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0246639>>.
- EL HAMDOUNI, Mariam *et al.* Treatment outcomes of drug resistant tuberculosis patients in Morocco: multi-centric prospective study. *BMC Infectious Diseases*, v. 19, n. 316, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12879-019-3931-5>>.

- HARAUSZ, Elizabeth P. *et al.* Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Medicine*, v. 15, n. 7, 2018.
- JENKINS, H. E.; YUEN, C. M. The burden of multidrug-resistant tuberculosis in children. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, v. 22, n. 5, p. 3–6, 1 maio 2018. Disponível em: <<http://www.ingentaconnect.com/content/10.5588/ijtld.17.0357>>. Acesso em: 1 jul. 2022.
- KHATAMI, Ameneh; BRITTON, Philip N.; MARAIS, Ben J. Management of Children with Tuberculosis. *Clinics in Chest Medicine*, v. 40, n. 4, p. 797–810, 1 dez. 2019.
- LAPPHRA, K. *et al.* Drug-resistant tuberculosis in children in Thailand. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, v. 17, n. 10, p. 1279–1284, 2013.
- NAZ, Farah *et al.* High rate of successful treatment outcomes among childhood rifampicin/multidrug-resistant tuberculosis in Pakistan: a multicentre retrospective observational analysis. *BMC Infectious Diseases*, v. 21, n. 1, 1 dez. 2021.
- NELSON, Lisa J.; WELLS, C. D. Global epidemiology of childhood tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, v. 8, n. 5, p. 636–647, 2004.
- OSÓRIO, Rafael Guerreiro. A Desigualdade racial da pobreza no Brasil. *Textos para Discussão / IPEA*, v. 2487, p. 32, 2019. Disponível em: <http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/9336/1/TD_2487.pdf>.
- RABAHI, Marcelo Fouad *et al.* Tratamento da tuberculose. v. 43, n. 5, p. 472–486, 2017.
- RAMACHANDRAN, Geetha. *Pharmacokinetics of Second-Line Anti-Tubercular Drugs*. *Indian Journal of Pediatrics*. [S.l.]: Springer. , 1 ago. 2019
- REIFEGERSTE, C.P.; VAZ, A. Ética Do. *Rev. Méd. Paraná*, v. 78, n. 1, p. 9–14, 2020.
- RUWENDE, J E T *et al.* Recent trends in tuberculosis in children in London. *Journal of public health (Oxford, England)*, v. 33, n. 2, p. 175–181, jun. 2011.
- SANTOS, Beatriz Almeida *et al.* Tuberculosis among children and adolescents: An epidemiological and spatial analysis in the state of Sergipe, Brazil, 2001- 2017. *Ciencia e Saude Coletiva*, v. 25, n. 8, p. 2939–2948, 2020.
- SCHAAF, H. Simon. *Diagnosis and Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children: A Practical Approach*. *Indian Journal of Pediatrics*. [S.l.]: Springer. , 1 ago. 2019
- SEDDON, James A. *et al.* Multidrug-resistant tuberculosis in children and

adolescents: current strategies for prevention and treatment. *Expert Review of Respiratory Medicine*, v. 15, n. 2, p. 221–237, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1828069>>.

SILVA, Denise Rossato *et al.* Tuberculosis and COVID-19, the new cursedduet: What differs between Brazil and Europe? *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 47, n. 2, p. 1–8, 2021.

SOLODOVNIKOVA, Varvara *et al.* Effectiveness and safety of delamanid-or bedaquiline-containing regimens among children and adolescents with multidrug resistant or extensively drug resistant tuberculosis: A nationwide study from Belarus, 2015-19. 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/tdr/>>.

TAHAN, Tony T.; GABARDO, Betina M.A.; ROSSONI, Andrea M.O. Tuberculosis in childhood and adolescence: a view from different perspectives. *Jornal de Pediatria*, v. 96, p. 99–110, 17 mar. 2020. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021755719304966>>. Acesso em: 1 mar. 2022.

VALENÇA, Ícaro Moraes de Oliveira *et al.* Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose drogarresistente. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, n. 56, p. e4334, 2020.

WHO, World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2019*. . Geneva:[s.n.], [S.d.]. Disponível em: <https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/>.

WHO, World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2020*. . Geneva:World Health Organization, 2020.

WHO, World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2021*. *Global Tuberculosis Report*. Geneva: [s.n.], 2021. Disponível em: <<http://apps.who.int/bookorders.%0Ahttps://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2021>>

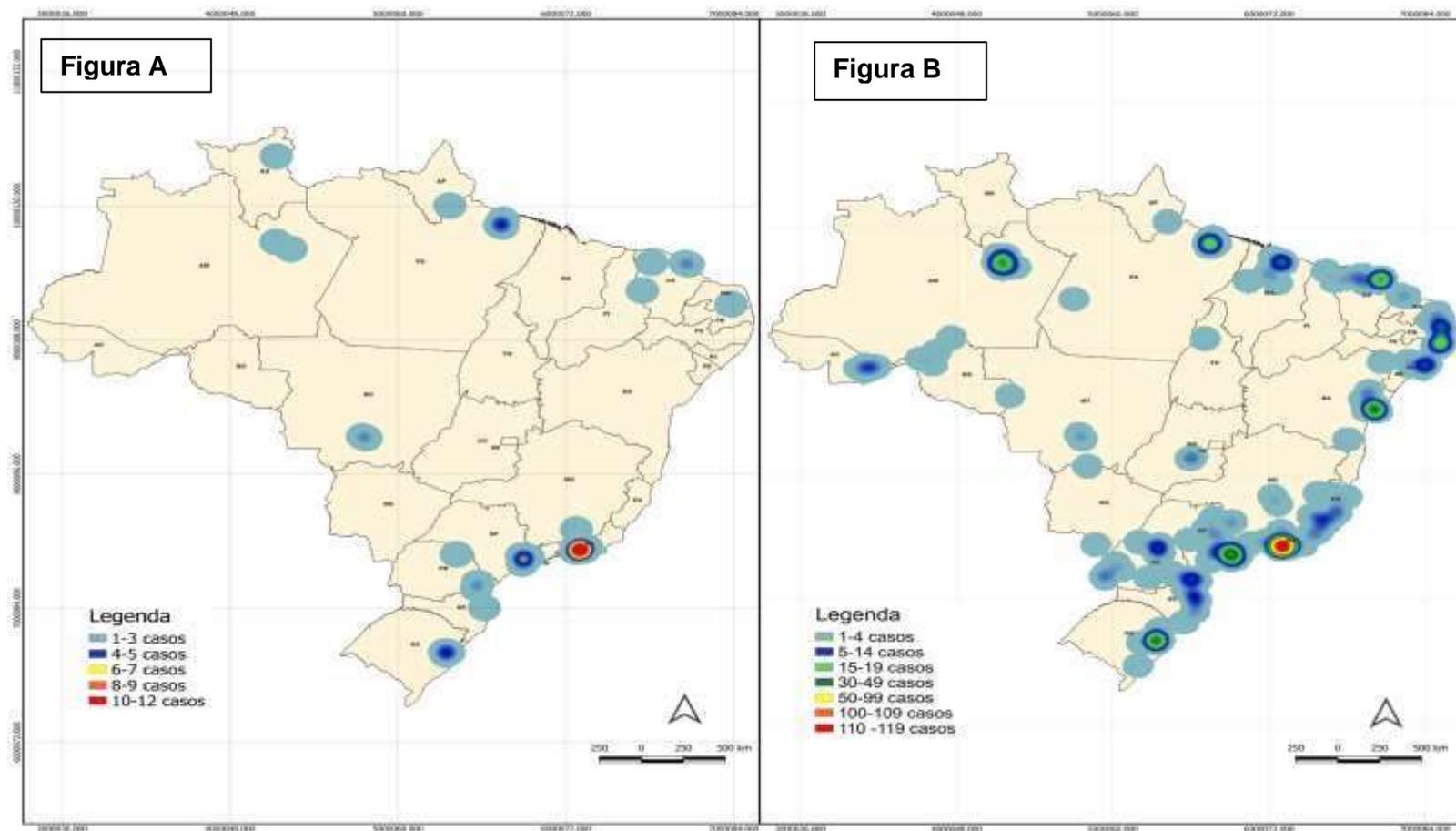


Figura A- distribuição dos casos de Tuberculose drogarresistente em menores de 15 anos. Figura B- distribuição dos casos de TBDR em adolescentes de 15-19 anos. Brasil, 2008-2019.

Tabela 1- Caracterização e comparação entre menores de 15 anos e adolescentes de 15 a 19 anos com tuberculose drogarresistente (TBDR) no período de 2008-2019, Brasil.

Variáveis	<15 n (%)	15-19 n (%)	p-valor
Região			0,063
Norte	8 (17,4)	69 (13,5)	
Nordeste	4 (8,7)	122 (24,0)	
Sudeste	24 (52,2)	242 (47,5)	
Sul	8 (17,4)	68 (13,4)	
Centro- oeste	2 (4,3)	8 (1,6)	
Sexo			0,001*
Feminino	32 (69,6)	218 (45,2)	
Masculino	14 (30,4)	291 (57,2)	
Raça/cor			0,005*
Branços	14 (30,4)	187 (36,7)	
Pardos	21 (45,6)	235 (46,2)	
Pretos	7 (15,2)	83 (16,3)	
Indígenas	1(2,2)	1 (0,2)	
Amarelos/asiáticos	2 (4,4)	0	
Sem identificação	1(2,2)	3 (0,6)	
Forma clínica			<0,001*
Pulmonar	32 (69,6)	493 (96,9)	
Extrapulmonar	9 (19,6)	5 (1,0)	
Ambos	5 (10,8)	11 (2,1)	
Desfecho do tratamento			0,064
Cura	20 (43,5)	159 (31,4)	
Outros desfechos	26 (56,5)	350 (68,6)	
HIV			0,478
Positivo	2(4,4)	20 (3,9)	
Negativo	38(82,6)	445(87,4)	
Não Realizado	6(13,0)	44(8,7)	
Padrão de resistência inicial			0,743
Monorresistência	7(15,2)	74(14,5)	
Multirresistência	24(52,2)	228 (44,8)	
Polirresistência	3(6,5)	27(5,3)	
Resistente à Rifampicina	11(23,9)	166(32,6)	
Resistência extensiva	1(2,2)	14(2,8)	
Tipo de Resistência			0,268
Primária	24(52,2)	266(52,3)	
Adquirida	21(45,6)	241(47,3)	
Sem informação	1(2,2)	2(0,4)	
Tipo de Entrada			0,297
Caso novo	42 (91,3)	444(87,2)	

Recidiva, após abandono, falência, mudança de esquema, mudança no padrão de resistência, outros	4(8,7)	65(12,7)	
Local do provável contágio			0,048*
Intradomiciliar	24 (52,2)	154 (30,3)	
Instituição de saúde	0	24 (4,7)	
Trabalho/escola	0	6 (1,2)	
Social/comunitário	3 (6,5)	45 (8,8)	
Ignorado	19 (41,3)	280 (55,0)	
Contato de TB			0,001*
Sim	8 (17,4)	20 (3,9)	
Não	38 (82,6)	489 (96,1)	
Quantidade de tratamentos anteriores			0,508
Nenhum	15 (32,6)	119 (23,4)	
1	19 (41,3)	223 (43,8)	
2	8 (17,4)	104 (20,4)	
3 ou mais	4 (8,7)	63 (12,4)	
Realização do Tratamento diretamente observado			0,011*
Sim	16 (34,8)	89 (17,5)	
Não	4 (8,7)	103 (20,2)	
Sem informação	26 (56,5)	317 (62,3)	
Total	46 (8,3%)	509 (91,7%)	

*p-valor estatisticamente significativa.

Fonte: Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB).

Artigo 2: Factors associated with the outcomes of childhood tuberculosis treatment in Brazil from 2008 to 2019: A retrospective cohort study

Author's information:

1. Correspondent author: Marília Santos dos Anjos. M.S. (master's degree in Community Health/ area: epidemiology). Institute of Collective Health, Federal University of Bahia. E-mail: mariliadosanjos29@gmail.com. Institute of Collective Health, Federal University of Bahia. Address: Rua Basílio da Gama, Canela, 40.110-040 Salvador –Bahia. Brazil. +55 71 3283 7447 (Tel). +55 71 3283 7445 (FAX)
2. Joilda Silva Nery. PhD. Professor at Institute of Collective Health, Federal University of Bahia.
3. Federico Costa. PhD. Professor at Institute of Collective Health, Federal University of Bahia.

Abstract

Objective: To analyze the factors associated with the outcomes of childhood tuberculosis treatment in Brazil, emphasizing the inequalities related to age group, sex, race/ethnicity, and geographic region, in the period from 2008 to 2019. **Methods:** A retrospective cohort study was conducted. The study population included all cases of tuberculosis in under-15s from the whole of Brazil reported in the National Disease Notification System. The relative risks (RRs) and their confidence intervals (95% CIs) were estimated using Poisson regression with robust variance. This project was approved by the research ethics committee under protocol number 5,075,877. **Results:** Black, brown and indigenous children had a higher risk of having unfavorable outcomes compared with white children (24%, 29%, and 29%, respectively). Children under one year old had a RR of 1.80 (95%CI: 1.61-2.00) and children aged 1 to 4 had a RR of 1.19 (95%CI: 1.06-1.33), forming the age groups with the highest risk of having some unfavorable outcome. Children with a positive HIV test presented an almost three times higher risk of unfavorable outcomes than those with a negative HIV result [RR: 2.61; 95%CI: 2.33-2.94]. **Conclusion:** The study revealed an accentuated disparity and higher risk of some unfavorable outcome of TB in black, brown, and indigenous children and adolescents, as well as showing that children under five years old need specific and comprehensive health care, as they had a higher risk of having unfavorable outcomes.

Introduction

Tuberculosis (TB) is an important public health problem, as it features as one of the 10 main causes of death in middle- and low-income countries worldwide⁽¹⁾. For the first time in more than a decade, TB deaths have increased due to a reduction in access to TB diagnostics and treatment resulting from the COVID-19 pandemic⁽²⁾. Of the total number of people who became ill from TB globally in 2020, 11% were children and adolescents under 15 years old⁽²⁾. However, most children are never diagnosed and treated⁽³⁾. Recent WHO data revealed that by 2020, 1.4 million children had received treatment, however this number represents only 41% of the goal established by the “End TB” strategy for the period from 2018 to 2022⁽²⁾.

One of the ways of preventing the disease in children is through the bacillus Calmette–Guérin (BCG) vaccine, which can give protection, especially against severe forms of TB in children⁽²⁾. However, in areas where TB is endemic, children often present the disease in an advanced state and TB is one of the main contributors to morbidity and mortality in children under five years old⁽⁴⁾. In 2020, 16% of HIV-negative people who died of TB were under 15 years old⁽²⁾.

Although at a global level the TB incidence rate is falling, in the Americas region it is rising, due to an increasing trend in cases in Brazil⁽⁵⁾. TB incidence in children reflects local transmission rates and, therefore, is a potential indicator for controlling TB more generally, as well as providing information about which strains of *M. tuberculosis* are currently circulating in a community, including drug-resistant strains^(6,7). Because of that, in recent years childhood TB has received increasing attention from international organizations, national tuberculosis programs, and academics⁽⁶⁾.

TB primarily affects people in a situation of poverty and vulnerability⁽⁵⁾. The epidemiological profile of TB reflects how the social determinants are distributed, influencing the risk of exposure, susceptibility to disease progression, time of diagnosis and treatment, and adherence to and success of treatment⁽⁸⁾. Therefore, understanding the heterogeneity in the tuberculosis burden and the clinical presentation in children and adolescents are crucial for informing tuberculosis care and prevention efforts⁽⁹⁾. In light of the context presented, this paper aims to analyze the factors associated with the outcomes of childhood tuberculosis treatment in Brazil, emphasizing the inequalities related to age group, sex, race/ethnicity, and geographic region in the period from 2008 to 2019.

Methodology

A retrospective cohort study was conducted. The study population included all cases of tuberculosis in under-15s from the whole of Brazil reported in the National Disease Notification System (SINAN). The data were obtained through the Electronic Citizens Information System (e-SIC) under protocol number 25072.004187/2021-31. The analysis period ran from 2008 to 2019.

The independent variables analyzed were: race/ethnicity, sex, age (age group), type of entry (if a new case, relapse, re-entry after dropout, unknown, transfer), clinical form (pulmonary, extra-pulmonary, or both), HIV (aims to evaluate TB-HIV co-infection, as well as the provision of the test to TB patients, as envisaged by the protocol), and geographic region. The dependent variable was the outcome of TB treatment, which was categorized as “yes” when unfavorable (in this case the following outcomes were grouped: dropout, death from TB, death from other causes, TB-DR) or “no” otherwise (when the patient was cured). However, we excluded individuals who in the “treatment outcome” variable were in the change of diagnosis, transfer, and missing categories. We also excluded individuals who presented missing or ignored data in the race/ethnicity, HIV, and clinical form variables and who were in the post-death category in the mode of entry variable (Figure 1). The variables were chosen based on the literature review regarding the social determinants of childhood tuberculosis in Brazil.

First, a descriptive analysis was conducted of the sociodemographic and clinical variables. The relative risks (RRs) and their confidence intervals (95% CIs) between the unfavorable treatment outcomes and the independent variables were estimated using the Poisson regression model with robust variance. In cohort studies, Poisson regression with robust variance is adequate for measuring the relative risk for binary results^(10,11). The final model was chosen using the Akaike information criteria (AIC).

In addition, we estimated the risk of unfavorable outcomes according to race/ethnicity for each geographic region in the country. For that, we calculated the ratio between TB cases and unfavorable outcomes among under-15s according to race/ethnicity and geographic region, multiplying this by 100 thousand inhabitants. In the calculation the denominators were obtained based on the population projections according to race/ethnicity, age group (0-14 years old), and geographic region derived from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) through the 2010 census. The software used in the analyses was Stata 12 and Excel for Windows.

No personal identification information was included in the datasets used for

analysis. We should also stress that all the procedures that involve research with human beings were respected, as envisaged in Resolution 466/12 and 510/16 of the National Research Ethics Council. This project was approved by the research ethics committee under protocol number 5,075,877, and every care was taken with information security.

Results

During the study period (2008-2019), 28,455 cases of tuberculosis in under-15s were identified. A total of 21,694 (76.24%) participants with completed data in all the variables analyzed (Figure 1) were included in the study.

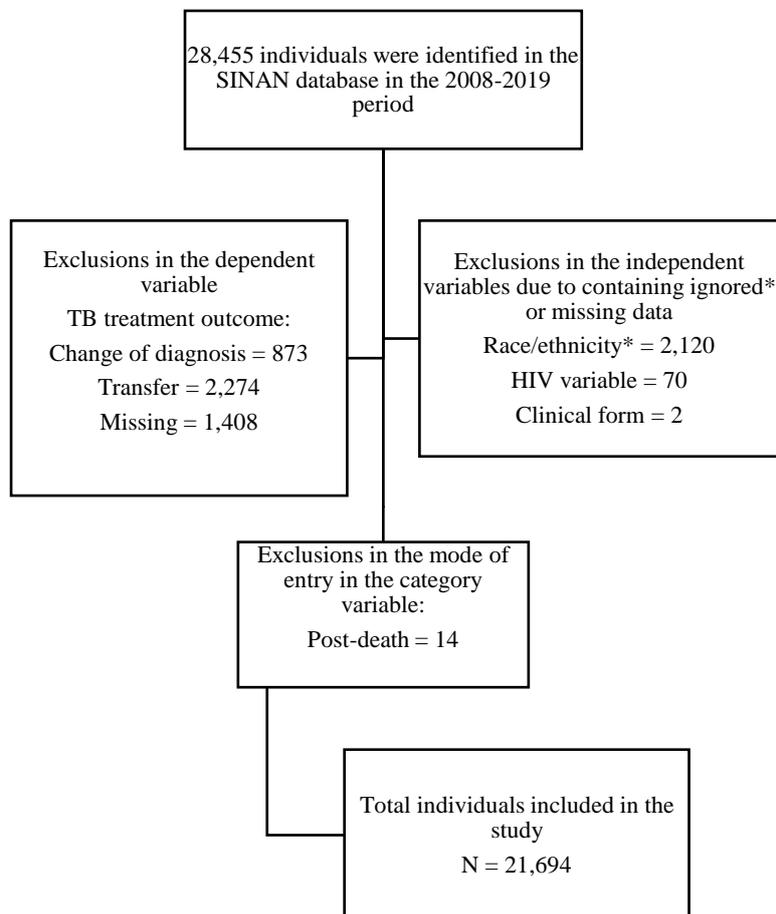


Figure 1: Flowchart of the description of the participants included in the study. Brazil, 2008-2019.

Most of the children included (42%) were between 10 and 14 years old, 51% were male, 52% were brown, and 35% were from the Southeast region (Table 1). In

relation to the clinical variables, 90% were new TB cases and in relation to TB-HIV co-infection approximately 4% were HIV positive, with 44% of the participants not being tested (Table 1).

Table 1 - Description of the sociodemographic and clinical variables of the cases of tuberculosis in under-15s in the 2008-2019 period, Brazil.

Variables	N =	%
	21,694	
Age		
<1 year old	3,132	14.44
1-4 years old	4,766	21.97
5-9 years old	4,570	21.07
10-14 years old	9,226	42.53
Sex		
Female	10,614	48.93
Male	11,080	51.07
Race/ethnicity		
White	6,365	29.34
Black	2,574	11.87
Brown	11,312	52.14
Yellow	167	0.77
Indigenous	1,276	5.88
Clinical form		
Pulmonary	15,631	72.05
Extra-pulmonary	5,210	24.02
Pulmonary + extra-pulmonary	853	3.93
Type of entry		
New case	19,636	90.51
Relapse	448	2.07
Re-entry after dropout	582	2.68
Unknown	47	0.22
Transfer	981	4.52
HIV		
Positive	840	3.87
Negative	10,559	48.67
Test underway	745	3.43
Test not carried out	9,550	44.02
Geographic region		
South	2,233	10.29
Southeast	7,740	35.68
Central-West	1,434	6.61
Northeast	6,795	31.32
North	3,492	16.10

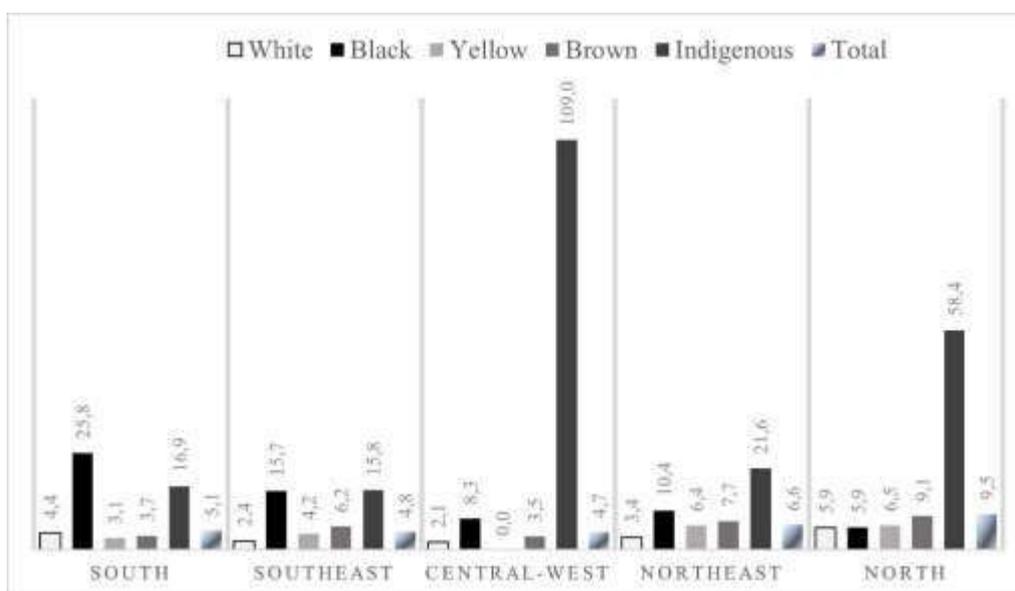
Unfavorable treatment outcome

Yes	2,696	12.43
No	18,998	87.57

By separately analyzing the risk of having an unfavorable outcome in the five regions of Brazil, according to the race/ethnicity of the children and adolescents under 15 years old, it is possible to visualize that the risk of not being cured is much higher in non-white children (Graph 1). One alarming figure was the risk of unfavorable TB outcomes (that is, of not being cured) in indigenous children in the Central-West region, which was 109 per 100 thousand inhabitants.

This figure was much higher than in the other regions and in other racial groups. In the South and Southeast regions, although the population is predominantly white, the risk of unfavorable outcomes was higher among black and indigenous individuals than in the other racial groups (Graph 1). In the North and Northeast regions, the risk of unfavorable outcomes was higher among indigenous children, followed by black and brown ones (Graph 1).

Graph 1 – Ratio of unfavorable outcomes (non-cure) of TB according to race/ethnicity and geographic region per 100,000 inhabitants in the 2008-2019 period, Brazil.



In relation to the factors associated with the unfavorable outcomes of TB in the bivariate analyses, children under five had the highest risk of unfavorable outcomes [children under one year old had a RR of 1.89 (95%CI: 1.70-2.11) and children aged 1 to 4 years old had a RR of 1.16 (95%CI: 1.04-1.30)]. For male children and adolescents

the relative risk was 1.15 (95%CI: 1.07-1.23). In relation to race/ethnicity, black and brown individuals had a higher risk of unfavorable outcomes, respectively [RR: 1.33 (95%CI: 1.18-1.50); RR: 1.29 (95%CI: 1.18-1.40)] (Table 2).

In the adjusted analysis, children under one year old had a RR of 1.80 (95%CI: 1.61-2.00) and the children aged 1 to 4 years old had a RR of 1.19 (95%CI: 1.06-1.33) and they were the age groups with the highest risk of having some unfavorable outcome of TB. Black, brown, and indigenous children had a higher risk of having unfavorable outcomes compared with white children (24%, 29%, and 29%, respectively). In relation to geographic region, when compared to the Southeast region all the other ones had a higher risk of unfavorable outcomes; however, in the adjusted model, the risk was lower in the Central-West region, but the result was not statistically significant (Table 2).

Children with a positive HIV test result presented an almost three times higher risk of unfavorable outcomes than children with a negative HIV result [RR: 2.61 (95%CI: 2.33-2.94)] and children for whom the test was not conducted had a 32% higher risk of having some unfavorable outcome than children with a negative HIV result (Table 2). Although 90% of the children were new TB cases (Table 1), the children who re-entered after dropping out had an almost three times higher risk of presenting some unfavorable outcome of TB (Table 2).

Table 2. Proportion of TB cases according to treatment outcome, bivariate and multivariate analysis of sociodemographic and clinical factors associated with an unfavorable treatment outcome in under-15s with TB, Brazil, 2008-2019.

Variables	Unfavorable outcome		RR (95%CI)	
	Yes (%)	No (%)	Crude	Adjusted
Age (age group)				
<1	647(20.66)	2,485(79.34)	1.89(1.70-2.11)	1.80(1.61-2.00)
1-4	604(12.67)	4,162(87.33)	1.16 (1.04-1.30)	1.19(1.06-1.33)
5-9	499(10.92)	4,071(89.08)	Ref	Ref
10-14	946(10.25)	8,280(89.75)	0.94(0.85-1.04)	0.98(0.88-1.08)
Sex				-
Female	1,226 (11.55)	9,388(88.45)	Ref	
Male	1,470(13.27)	9,610(86.73)	1.15(1.07-1.23)	
Race/ethnicity				
White	655(10.29)	5,710 (89.71)	Ref	Ref
Black	354(13.75)	2,220(86.25)	1.34(1.18- 1.50)	1.24(1.10-1.40)
Brown	1,511(13.36)	9,801 (86.64)	1.30(1.19- 1.42)	1.29(1.17-1.41)
Yellow	20(11.98)	147(88.02)	1.16(0.77- 1.77)	1.09(0.72-1.70)
Indigenous	156(12.23)	1,120(87.77)	1.19(1.00- 1.39)	1.29(1.08-1.54)
Clinical Form				
Pulmonary	1,910(12.22)	13,721(87.78)	Ref	Ref
Extra-pulmonary	620(11.90)	4,590(88.10)	0.97(0.89- 1.06)	1.06(0.97-1.15)
Both (Pulmonary and	166(19.46)	687(80.54)	1.59(1.38- 1.84)	1.47(1.27-1.70)

extra-pulmonary)				
Entry type				
New case	2,243(11.42)	17,393 (88.58)	Ref	Ref
Relapse	94(20.98)	354(79.02)	1.83(1.53- 2.20)	1.53(1.27-1.85)
Re-entry after dropout	227(39.00)	355(61.00)	3.41(3.06- 3.80)	2.81(2.50-3.14)
Unknown	21(44.68)	26(55.32)	3.91(2.83- 5.38)	2.86(2.12-3.85)
Transfer	111(11.31)	870(88.69)	0.99(0.82- 1.18)	0.89(0.75-1.07)
HIV				
Positive	287(34.17)	553(65.83)	3.39(3.04-3.79)	2.61(2.33-2.94)
Negative	1,062 (10.06)	9,497(89.84)	Ref	Ref
Test underway	91(12.21)	654(87.79)	1.21(0.99-1.48)	1.13(0.92-1.37)
Test not carried out	1,256(13.15)	8,294(86.85)	1.31(1.21-1.41)	1.32(1.22-1.42)
Geographic region				
South	302(13.52)	1.931(86.48)	1.25(1.11-1.42)	1.25(1.10-1.41)
Southeast	832(10.75)	6.908(89.25)	Ref	Ref
Central-West	162(11.30)	1.272(88.70)	1.05(0.89- 1.23)	0.98(0.83-1.15)
Northeast	930(13.69)	5865(86.31)	1.27(1.17- 1.39)	1.11(1.01-1.21)
North	470(13.46)	3022(86.54)	1.25(1.13-1.39)	1.12(1.00-1.25)

CI: confidence interval

RR: relative risk

Ref: reference category

Discussion

In this study, we analyzed the factors associated with the outcomes of childhood tuberculosis treatment in the whole of Brazil, emphasizing the inequalities related to age group, sex, race/ethnicity, and geographic region. Among the children under five years old, one group that particularly drew attention were children under one year old, who besides presenting a higher risk of unfavorable outcomes than the other age groups represented approximately 15% of the children in the study. A high proportion of children under one year old and those under five has also been observed in other studies^(9,12,13). This finding highlights how vulnerable younger children are to TB, since when they come into contact with the bacillus, the risk of getting ill is higher than in other age groups⁽¹⁴⁾. It is also evidently important to actively trace and test contacts, in order to treat cases of latent infection (LTBI) in advance so that there is no evolution to an active TB case. Early diagnosis and treatment are also important, as is directly observed therapy (DOT) in order to obtain treatment success and consequently achieve a cure and interrupt the chain of transmission^(2,14).

The data from this study revealed major inequality in the risk of the disease according to race/ethnicity, since even in the South region where the white race/ethnicity is predominant in the general population, the risk of unfavorable outcomes was higher among the non-white racial groups. The same result was found by Viana, Gonçalves, and Basta (2016) in a study that took into consideration the

Brazilian population of all age groups⁽¹⁵⁾. In a study that evaluated ethnic-racial disparities in health in 145 Brazilian municipalities and that also included demographic, socioeconomic, and healthcare access variables, the black and brown race individuals had a higher chance of evaluating their health as negative⁽¹⁶⁾.

The risk of having some unfavorable outcome was higher in indigenous individuals than in all other racial groups in four regions of Brazil, with the exception of the South region, in which the incidence of unfavorable outcomes was higher among blacks. In a study conducted by Viana and collaborators (2019) about factors associated with deaths and dropouts from treatment in indigenous children and adolescents, the factors that most influenced these outcomes were insufficient monitoring, cases in re-treatment, having a positive HIV result, the extra-pulmonary and mixed (pulmonary and extra-pulmonary) clinical forms, as well as cases originating from the North and Central-West regions⁽¹⁷⁾. In relation to the geographic region, it warrants mentioning that most of the cases of TB in children and adolescents under 15 years old occurred in the Southeast and Northeast regions. This pattern is the same as the one found in another study that evaluated all age groups⁽¹⁵⁾.

In highly endemic countries, the main barrier to controlling TB is poverty and precarious access to the health system⁽¹⁸⁾. Access to health services is different according to race/ethnicity, with the most unfavorable scenario being for non-white individuals⁽¹⁶⁾. It warrants mentioning that although for adults various studies show a higher risk of TB in male individuals, for the children and adolescents from the period studied the distribution of cases was similar between boys and girls, with there being no statistically significant difference in relation to the occurrence of unfavorable outcomes between the two sexes.

This study had the following limitations: the use of secondary data and the possible underreporting of cases of TB in children^(3,5). Children with even advanced pulmonary tuberculosis rarely produce sputum spontaneously and even more rarely present a positive bacteriological test, due to the reduced number of bacillus in the lesions^(19,20). The symptoms in children are generally non-specific and are confused with infections specific to infancy, which makes the evaluation harder and, for those reasons, a TB diagnosis in children is more difficult^(19,21). It is therefore important for health professionals to pay close attention to the contacts of adults with TB so that children are also evaluated⁽²⁾. However, although the study had these limitations, the findings have major potential and are important for highlighting TB as a public health

problem in children and adolescents under 15 years old in Brazil, since TB in this groups reveals recent and continuous infection in the community⁽²²⁾. They also reveal the most vulnerable among these individuals, which were the children who presented a higher risk of having some unfavorable outcome of TB. This study will enable decision making based on knowledge of the priority intervention groups, as well as greater care and attention to the disparities to better control TB as a whole.

Another point to observe in relation to the treatment outcomes is “deaths from other causes.” We maintained this category as we understood that it was only in 2017 that the Health Ministry launched a protocol to improve the investigation and reporting of TB deaths, but before that there was probably a lot of underreporting, as the number of TB deaths is higher in the SIM than in the SINAN^(14,23). Thus, we cannot discard the possibility that these deaths may have occurred due to TB, and in any event deaths in children is a relevant piece of information that reinforces the greater vulnerability of this group⁽¹⁴⁾.

Conclusion

Through this study it was possible to observe that childhood tuberculosis in Brazil is marked by structural inequalities. The study period was comprehensive and the individualized data enabled us to estimate the risk of Brazilian children and adolescents under 15 years old having some unfavorable outcome, once in TB treatment. The study revealed a accentuated disparity and higher risk of having some unfavorable outcome of TB in black, brown, and indigenous children and adolescents, as well as showing that children under five years old need special attention, as they had the highest risk of having unfavorable outcomes. These findings also reinforce the importance of carrying out DOT, as well as the early identification of contacts of TB cases, in order to act in preventing unfavorable outcomes, as well as reducing the spread of the bacillus. Considering the aforementioned context, specific studies for childhood TB are important and should be prioritized, in order to improve the indicators of the disease.

References

1. WHO WHO. 10 Leading causes of death by age [Internet]. Geneva:

World Health Organization; 2020. Available from: http://www.cdc.gov/injury/wisqars/pdf/leading_causes_of_death_by_age_group_2014-a.pdf

2. WHO WHO. Global Tuberculosis Report 2021 [Internet]. Global Tuberculosis Report. Geneva; 2021. Available from: <http://apps.who.int/bookorders.%0Ahttps://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2021>

3. Reuter A, Hughes J, Furin J. Challenges and controversies in childhood tuberculosis. *Lancet* [Internet]. 2019;394(10202):967–78. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32045-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32045-8)

4. Marais BJ, Schaaf HS. Childhood Tuberculosis: An Emerging and Previously Neglected Problem. *Infect Dis Clin North Am*. 2010;24(3):727–49.

5. WHO WHO. Global Tuberculosis Report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020.

6. Seddon JA, Jenkins HE, Liu L, Cohen T, Black RE, Vos T, et al. Counting children with tuberculosis: why numbers matter. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(0 1):9–16.

7. Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(10):624–32.

8. Hargreaves JR, Boccia D, Evans CA, Adato M, Petticrew M, Porter JDH. The social determinants of tuberculosis: from evidence to action. *Am J Public Health*. 2011;101(4):654–62.

9. Cowger TL, Wortham JM, Burton DC. Epidemiology of tuberculosis among children and adolescents in the USA, 2007–17: an analysis of national surveillance data. *Lancet Public Heal* [Internet]. 2019;4(10):e506–16. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667\(19\)30134-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667(19)30134-3)

10. McNutt LA, Wu C, Xue X, Hafner JP. Estimating the relative risk in cohort studies and clinical trials of common outcomes. *Am J Epidemiol*. 2003;157(10):940–3.

11. Velasque L de S. Aplicação dos modelos de Cox e Poisson para obter medidas de efeito em um estudo de coorte. 2011;13–9. Available from: file:///C:/Users/Paulo Henrique_2/Downloads/tese_entregue_ENSP.pdf

12. Tilahun G, Gebre-Selassie S. Treatment outcomes of childhood

tuberculosis in Addis Ababa: A five-year retrospective analysis. *BMC Public Health*. 2016;16(1).

13. Onyango DO, Yuen CM, Masini E, Borgdorff MW. Epidemiology of Pediatric Tuberculosis in Kenya and Risk Factors for Mortality during Treatment: A National Retrospective Cohort Study. *J Pediatr*. 2018;201:115–21.

14. BRASIL M da S. Protocolo para vigilância do óbito com menção de tuberculose nas causas de morte [Internet]. 1a. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, editor. Distrito Federal: Ministério da Saúde; 2017. 68 p. Available from: www.saude.gov.br/tuberculose

15. Viana PVS, Gonçalves MJF, Basta PC. Ethnic and Racial Inequalities in Notified Cases of Tuberculosis in Brazil. *PLoS One*. 2016;11(5):1–16.

16. Chiavegatto Filho ADP, Laurenti R. Disparidades étnico-raciais em saúde autoavaliada: análise multinível de 2.697 indivíduos residentes em 145 municípios brasileiros. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2013 Aug [cited 2020 Jul 16];29(8):1572–82. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2013000800010&lng=pt&nrm=iso&tlng=en

17. Viana PV de S, Cadenotti SB, Bierrenbach AL, Basta PC. Tuberculose entre crianças e adolescentes indígenas no Brasil : fatores associados ao óbito e ao abandono do tratamento Tuberculosis in indigenous children and adolescents in Brazil : factors associated with death and treatment dropout Tuberculose entre. *Cad Saúde Pública*. 2019;35(3):1–16.

18. Mellado Peña MJ, Santiago García B, Baquero-Artigao F, Moreno Pérez D, Piñeiro Pérez R, Méndez Echevarría A, et al. Tuberculosis treatment for children: An update. *An Pediatr*. 2018;88(1):52.e1-52.e12.

19. Brasil. Manual de para o Controle da Tuberculose [Internet]. Ministério da Saúde. 2019. 364 p. Available from: https://www.telelab.aids.gov.br/index.php/biblioteca-telelab/item/download/172_d411f15deeb01f23d9a556619ae965c9

20. Starke JR. New concepts in childhood tuberculosis. *Curr Opin Pediatr*. 2007;19(3):306–13.

21. Hertting O, Shingadia D. Childhood TB: When to think of it and what to do when you do. *J Infect* [Internet]. 2014;68(SUPPL1):S151–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2013.09.025>

22. Dodd PJ, Gardiner E, Coghlan R, Seddon JA. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2019 May 21];2(8):e453–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214109X14702451?via%3Dihub>

23. Rocha MS, Oliveira GP de, Aguiar FP, Saraceni V, Pinheiro RS. Do que morrem os pacientes com tuberculose: causas múltiplas de morte de uma coorte de casos notificados e uma proposta de investigação de causas presumíveis. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2015 Apr [cited 2022 Apr 20];31(4):709–21. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2015000400709&lng=pt&tlng=pt

Artigo 3: Social Determinants of Childhood Tuberculosis in the 100 Million Brazilian Cohort

Abstract

Objective: this study aimed to analyze the sociodemographic factors associated with childhood tuberculosis in the cohort of 100 million Brazilians in the period of 2008-2018.

Methods: it was performed a cohort study with children and under 15 years old from the 100 Million Brazilians cohort linked to tuberculosis cases in the same age group from the Notifiable Diseases Information System. The study period was January 1, 2008 to December 31, 2018. Data analysis was performed using Poisson model with robust variance. **Results:** 21,619,026 individuals and 5,743 cases of tuberculosis were included. 51% of cases were discovery in males, 68% in children under 5 years and 60% in people of brown/mixed race/ethnicity. A multivariate analysis revealed that place of residence (region North and Southeast) and urban zone, female sex of the head of household, lower income, household density, and being of black or indigenous race/ethnicity were associated with a higher risk of tuberculosis. **Conclusion:** this study contribute to the understanding of the epidemiological situation of childhood tuberculosis over the past decade in Brazil.

Introduction

In 2018, an estimated over 1 million children under 15 years of age developed tuberculosis (TB) and 233,000 died of the disease (1). Unlike in the adult population, in which the incubation period can take several years, TB in children usually progresses within 12 months, indicating recent transmission (2). Although TB is curable, diagnostic methods for tuberculosis are imperfect and perform poorly in children because of difficulties in obtaining samples and low bacillary loads (1). Key risk factors for TB in children include: household or another close contact with a case of pulmonary TB, age less than 5 years, HIV infection, and severe malnutrition (3).

Previous studies point to a direct association between socioeconomic factors and the occurrence of TB, both at the individual and collective level, emphasizing that TB is intimately related to an individual's living conditions and social environment (4–6). Given the high complexity and the social nature of the disease, intensified efforts are needed to provide comprehensive people-centered approaches (7). Evidence

shows how social protections, particularly those focused on treatment adherence, can improve TB outcomes and operational results (8). It is also important to emphasize that, in order to eradicate TB, it is a key priority to consider the eradication of multidimensional poverty (9). Interventions that aim the improvement of material living conditions, psychosocial circumstances and health-seeking behaviors have the double potential to improve access to quality TB care as well as to reduce people's vulnerability to TB (8). Consequently, TB in children and adolescents are a sign of the quality of the health system, by indicating that bacilliferous cases in adults are not being detected early, which increases the spread of the disease.

Socioeconomic status plays an important role in all stages of TB pathogenesis and poverty increases the risk of TB (10). Overall, most studies have looked at the role of social determinants for the general population (10). However, studies that emphasize the age group of children are needed in order to understand the nuances of childhood TB (11,12). Considering the importance of understanding the social determinants of TB in children, this study aimed to analyze the sociodemographic factors associated with childhood tuberculosis in the cohort of 100 million Brazilians in the period of 2008-2018.

Methods

Study Design and participants

The 100 Million Brazilian Cohort (13) was created by the Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para Saúde at Oswaldo Cruz Foundation (Salvador, Brazil) to evaluate the impact of social determinants and policies on health. The cohort profile was previously described (14). In 2021, the baseline cohort was linked to tuberculosis records, and we analyzed data from 2008 to 2018 registered in the Brazilian notifiable disease system (SINAN-TB).

In this study, the population included all persons under 15 years of age from the 100 Million cohort. To calculate the incidence of tuberculosis among those under 15 years old enrolled in the cohort, only new cases of tuberculosis reported in SINAN among members of the cohort of 100 million Brazilians in the period 2008-2018.

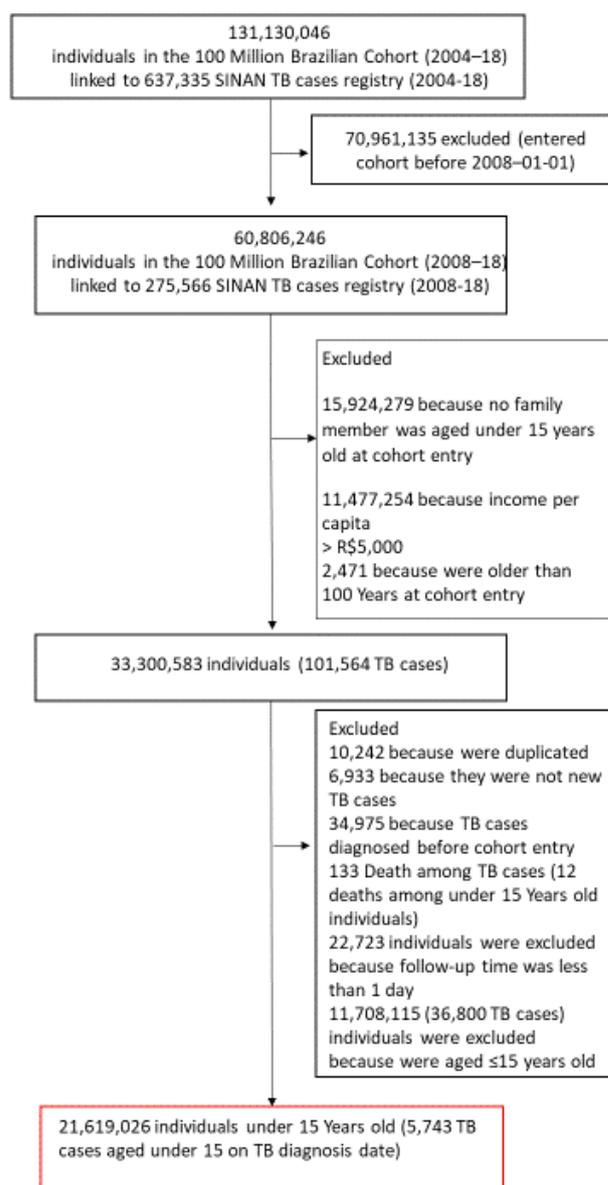


Figure 1: Flowchart of the description of the participants included in the study, Brazil, 2008-2018.

Procedure

For this investigation, we extracted a de-identified dataset including geographical location (region and urbanization), exposure data related to family living conditions (access to water supply, household density, housing construction material, and sewage in the household), family income, education, sex and work of the head of household and individual sociodemographic indicators (sex, age, race or ethnicity). Outcome data obtained from linkage to SINAN-TB included information about new cases of TB. Members of the cohort were excluded if they were diagnosed with tuberculosis before registration in “Cadastro Único para Programas Sociais” (CadÚnico) if they belonged to family units without a member aged 15 years or older

(i.e. children registered separately from their families), if they had less than 1 day of follow-up, or were a recurrent case of tuberculosis. In each family unit, the oldest member was designated as the head of household.

Statistical Analysis

The primary outcome of this study was the incidence of recorded cases of tuberculosis. We performed a complete-case analysis and individuals with missing data on any covariates were excluded from the hierarchical models. Based on the variables described above, hierarchical Poisson models with robust variance were constructed to investigate the social determinants of childhood tuberculosis in Brazil. For this, the social indicators were grouped into three blocks, representing distal, intermediate, and proximal variables. Distal variables related to geographic factors included geographic region and location of the family's home (urban or rural area). The intermediate block (social context) variables are related to the socioeconomic position in the community and included race or ethnicity (individual), per capita family income, education level, sex and the employment status of the head of the household. And in the proximal block variables of the individual social context and proximal variables related to family conditions such, house construction material, type of water supply sanitation (sewage), and household density (ie, number of individuals per room. Age group and sex (individual) were considered confounders. The statistically significant variables remained in the model and were included in the next hierarchical level. The best model was chosen using Akaike's information criterion (AIC). Additionally, we performed sensitivity analyses, and we assessed potential residual confounding using a hierarchical approach previously described by the zone of residence (urban or rural) (supplementary Appendix). All analyses were performed using Stata, version 15.0 (Stata Corp LLC, College Station, Texas, USA).

Ethics

This study was performed under the international (Helsinki) and Brazilian research regulations. The 100 million cohort project was approved by the research ethics committee of the Federal University of Bahia (protocol number: 3.910.696). In addition, this project was approved, as well, by the research ethics committee of the Collective Health Institute from Federal University of Bahia (protocol number:

Female	11,553,371	53.44	11,550,072	53.44	3,299	57.44	<0,001
Male	10,065,655	46.56	10,063,211	46.56	2,444	42.56	
Head of household education level							<0,001
Incomplete High school/ college	4,118,049	19.05	4,117,157	19.05	892	15.53	
4 - 9 years formal education	4,012,331	18.56	4,011,130	18.56	1,201	20.91	
Incomplete elementary school (<4 anos)	4,800,626	22.21	4,799,205	22.20	1,421	24.74	
Illiterate/ preschool	7,342,125	33.96	7,340,243	33.96	1,882	32.77	
Missing	1,345,895	6.25	1,345,548	6.23	347	6.04	
Work condition of the head of household							<0,001
Employed/retired	1,616,343	7.48	1,615,998	7.48	345	6.01	
Informal employed/ self-employed	3,543,211	16.39	3,542,294	16.39	927	16.14	
Rural worker	899,987	4.16	899,860	4.16	127	2.21	
Unemployed	9,501,439	43.95	9,498,569	43.94	2,870	49.27	
Missing	6,058,036	28.02	6,056,592	28.02	1,474	25.67	
Income							<0,001
1º quartil	6,801,953	31.46	6,799,723	31.46	2,230	38.83	
2º quartil	5,759,679	26.64	5,758,243	26.64	1,436	25.00	
3º quartil	6,202,934	28.69	6,201,358	28.69	1,576	27.44	
4º quartil	2,854,460	13.20	2,853,959	13.20	501	8.72	
Household							
Household density,							<0,001
Up to 1 inhabitant	12,324,564	57.01	12,321,993	57.01	2,571	44.77	
>1-2 inhabitant	6,550,266	30.30	6,548,255	30.30	2,011	35.02	
>2 inhabitant	2,089,151	9.66	2,088,149	9.66	1,002	17.45	
Missing	655,045	3.03	654,886	3.03	159	2.77	
Housing construction material							0,059
Bricks or cement	19,509,981	76.37	16,505,643	76.37	4,338	75.54	
Taipa/ wood/ other	4,448,789	20.58	4,447,547	20.58	1,242	21.63	
Missing	660,256	3.05	660,003	3.05	253	2.03	
Water supply							<0,001
Public network	15,236,664	70.48	15,227,110	70.48	9,554	76.68	
Well, natural source, or other	5,722,113	26.46	5,719,461	26.46	2,652	21.49	
Missing	660,249	3,05	660,093	3,05	163	2.84	
Sewage Disposal system							<0,001
Public network	9,731,707	45.01	9,728,542	45.01	3,165	55.11	
Septic tank/rudimentary	8,383,042	38.78	8,381,449	38.78	1,593	27.74	
Ditch/ other	1,837,164	8.50	1,836,557	8.50	604	10.57	

Missing	1,667,113	7.71	1,666,735	7.71	378	6.58
Geographic						
Zone						<0,001
Rural	4,561,926	21.10	4,561,171	21.10	755	13.15
Urban	17,055,620	78.89	17,050,635	78.89	4,985	86.80
Missing	1,480	0.01	1,477	0.01	3	0.05
Region						<0,001
Center-west	1,644,462	7.61	1,644,116	7.61	346	6.02
North	2,923,208	13.52	2,922,353	13.52	855	14.89
Northeast	7,811,408	36.13	7,809,917	36.13	1,491	25.96
South	2,149,611	9.94	2,149,103	9.94	508	8.85
Southeast	7,090,335	32.80	7,087,792	32.79	2,543	44.28
Missing	2	0.00	2	0.00	0	0.00

The overall incidence of TB in the 100 Million Brazilian Cohort among children and adolescents under 15 years old was 4.37 per 100,000 inhabitants (Table 2). The incidence was higher among the age group 10-14 years old (10.22 per 100,000 inhabitants), among those who were black (8.29 per 100,000 inhabitants), and indigenous (25.82 per 100,000 inhabitants). Also, the incidence was higher in households with more than 2 inhabitants per room (7.25 per 100,000 inhabitants) and had a female head of household (4.80 per 100,000 inhabitants). (Table 2)

Table 2. Incidence rate of new cases of childhood tuberculosis, according to demographic, socioeconomic, household and geographic characteristics, diagnosed in the 'Cohort of 100 Million Brazilians', 2008-2018.

Variables	Person-years	Incidence (100.000 hab.)	IC 95%
General	130800000	4.37	4.25 – 4.48
Demographics and Socioeconomics			
Sex			
Female	64068335	4.39	4.23 – 4.55
Male	66700498	4.35	4.19 – 4.51
Age group			
<5 years		3.80	6.68 – 3.92
5-9 years	27344786	5.70	5.40 – 6.01
10-14 years	4588955	10.22	9.33 – 11.18
Race/Skin color			
White	39061787	6.69	3.50 – 3.88
Black	5535112.2	8.29	7.56 – 9.08

Brown	84380604	4.13	4.00 – 4.27
Yellow	497174.01	4.02	2.59 – 6.23
Indigenous	1138424.6	25.82	23.03 – 28.95
Head of household education level			
Incomplete high school/ college	21891769	4.03	3.78 – 4.31
Elementary/ middle school	22829240	5.20	4.92 – 5.51
Elementary school (<4 anos)	27506218	5.14	4.88 – 5.42
Illiterate or preschool	49592214	3.79	3.62 – 3.96
Work condition of the head of household			
Employed/retired	8458137.3	4.07	3.67 – 4.53
Informal employed/ self-employed	19419406	4.74	4.45 – 5.06
Rural worker	6020824.3	2.09	1.75 – 2.49
Unemployed	61954092	4.60	4.43 – 4.77
Head of household sex			
Female	68334015	4.80	4.63 – 4.96
Male	62434818	3.90	3.74 – 4.05
Income			
1º quartil	50279154	4.41	4.23 – 4.59
2º quartil	34693476	4.11	3.91 – 4.33
3º quartil	32926421	4.77	4.54 – 5.01
4º quartil	12869783	3.86	3.54 – 4.22
Household			
Household density,			
Up to 1 inhabitant	72545715	3.52	3.38 – 3.66
>1-2 inhabitant	41158862	4.86	4.66 – 5.08
>2 inhabitant	13704610	7.28	6.84 – 7.74
Housing construction material			
Bricks or cement	98093253	4.40	4.27 – 4.53
Taipa/ wood/ other	29273706	4.22	3.99 – 4.46
Water supply			
Public network	90457814	4.73	4.59 – 4.88
Well, natural source, or other	36909173	3.43	3.25 – 3.63
Sewage disposal system			
Public network	56710464	5.55	5.36 – 5.75
Septic tank/rudimentary	52030694	3.04	2.86 – 3.19
Ditch/ other	13190592	4.58	4.23 – 4.96
Geographic			

Zone			
Rural	29571563	2.54	2.37 – 2.73
Urban	101200000	4.90	4.76 – 5.03
Region			
Midwest	9527989.7	3.61	3.24 – 4.01
North	17636912	4.79	4.48 – 5.13
North East	50474583	2.94	2.79 – 3.09
South	12563546	4.02	3.69 – 4.39
Southeast	40565788	6.25	6.01 – 6.49

IC 95%: Confidence interval of 95%.

The association of socioeconomic risk factors with the incidence of TB was assessed using Poisson models with robust variance (Table 3). Hierarchical analysis revealed at the distal level that the risk of TB was higher in an urban area (IRR 1.83, CI95% 1.65-2.03) than in a rural area. And it was higher in the north (IRR 1.92, CI95% 1.61-2.28) and southeast (IRR 2.15, CI95%1.85-2.51) regions when compared with the center-west region (Table 3).

Intermediate factors associated with a higher risk of TB included indigenous (IRR 9.23, CI95%7.53-11.31) or black (IRR 2.12, CI95%1.86-2.42) race/ethnicity compared with white race/ethnicity and female head of household (IRR 1.16, CI95% 1.08-1.24) compared with a male head of household. Meanwhile, higher incomes were associated with a lower risk of TB (Table 3).

The proximal factor associated with a higher risk of TB among children and adolescents under 15 years old included house density above 2 inhabitants per room (IRR 1.90, CI95% 1.72-2.10) compared with up to 1 inhabitant per room. Also at proximal level, living in a household with septic tank/rudimentary sewagesystem was associated to lower risk of TB (IRR 0.79, CI95% 0.72-0.86) (Table 3).

Table 3. Multivariate hierarchical association of socioeconomic factors with childhood tuberculosis incidence in the 100 Million Brazilian Cohort using a complete-case analysis (n=13,506,608), 2008-2018.

Variables	Model 1		Model 2		Model 3	
	IRR	p- value	IRR	p- value	IRR	p- value
Demographics						
Age group						
<5 years	1.00	–	1.00	–	1.00	–
5-9 years	1.12 (1.04-1.21)	0.002	1.12 (1.04-1.21)	0.003	1.12 (1.03-1.21)	0.003

10-14 years	0.61 (0.55-0.68)	<0.001	0.61 (0.55-0.68)	<0.001	0.61 (0.55-0.69)	<0.001
Sex						
Female	1.00		1.00		1.00	
Male	0.95 (0.89-1.02)	0.191	0.98 (0.91-1.04)	0.569	0.98 (0.92-1.05)	0.662
Distal variables						
Zone						
Rural	1.00	–				
Urban	1.83 (1.65-2.03)	<0.001				
Region						
Center-west	1.00	–				
North	1.92 (1.61-2.28)	<0.001				
Northeast	1.48 (1.25-1.73)	<0.001				
South	1.41 (1.17-1.69)	<0.001				
Southeast	2.15 (1.85-2.51)	<0.001				
Intermediate variables						
Head of household education level						
Incomplete highschool/ college			1.00	–		
Elementary/ middle school			1.40 (1.27-1.54)	<0.001		
Elementary school (<4 anos)			1.43 (1.29-1.57)	<0.001		
Illiterate or preschool			1.37 (1.22-1.53)	<0.001		
Work condition of the head of household						
Employed/retired			1.00	–		
Informal employed/ self-employed			1.08 (0.94-1.23)	0.268		
Rural worker			0.76 (0.61-0.96)	0.024		
Unemployed			1.11 (0.97-1.27)	0.107		
Income						
1° quartil			1.00	–		
2° quartil			0.72 (0.66-0.78)	<0.001		
3° quartil			0.69 (0.63-0.76)	<0.001		
4° quartil			0.51 (0.44-0.58)	<0.001		
Race/Skin color						
White			1.00	–		
Black			2.12 (1.86-2.42)	<0.001		
Brown			1.37 (1.26-1.49)	<0.001		
Yellow			1.03 (0.55-1.93)	0.915		
Indigenous			9.23 (7.53-11.31)	<0.001		
Head of household sex						
Female			1.16 (1.08-1.24)	<0.001		
Male			1.00	–		
Proximal variables						
Household density						
Up to 1 inhabitant					1.00	–
>1-2 inhabitant					1.34 (1.25-1.45)	<0.001
>2 inhabitant					1.90 (1.72-2.10)	<0.001
Sewage disposal system						
Public network					1.00	–
Septic tank/rudimentary					0.79 (0.72-0.86)	<0.001
Ditch/ other					1.12 (0.99-1.27)	0.059

Note: The variables "Coating of the walls of the house" and "water supply" were tested in Model 3, but according to the criteria of statistical significance and goodness of fit (AIC) they were not maintained in the final model. All variables with statistical significance were included in the next hierarchical level. IRR: incidence rate ratio; CI: confidence interval

Discussion

In this study, we analyzed the sociodemographic factors associated with

childhood tuberculosis in the cohort of 100 million Brazilians in the period 2008-2018. In conducting a nationwide analysis of 21,619,026 individuals under 15 years old, including 5,743 new cases of TB, this investigation provided robust estimates of the incidence and factors associated with childhood TB. The findings of this study reinforce the importance of socioeconomic and demographic factors to TB risk, such as household density greater than one resident per room, female head of household, black and indigenous race/ethnicity, living in the southeast and north region, and the urban area (15,16).

The density per room is important to be analyzed because the characteristics of the environment, airflow, and number of people sharing the space will influence the risk of exposure (12). Results from the study by Harling & Castro (2014) showed that household density was one of the factors associated with higher rates of TB (17). In a study performed by Cano et al. (18) was identified an adult with TB in 37.2% of the cases of children diagnosed with TB. This data reinforces that children are more likely to be infected through close contact with a person with active bacilliferous TB (11). It is important to reinforce that household crowding and low socioeconomic status are also related to each other. People who are socioeconomically vulnerable are more likely to live in a more crowded environment (17).

Among the socioeconomic factors that were present in our study and that have been described in other studies associated to higher risk for TB are access to basic sanitation (sewage) and water supply (19). In our study access to water was not statistically significant, but these variables are important as they are proxies for socioeconomic conditions closer to the household. Another important variable is the sex of the head of household, where the female sex plays an important role in the social vulnerability/poverty (20,21). The 2010 Brazilian census reveals that 37% of Brazilian households are headed by women, with a higher proportion in urban areas (39%) than in rural areas (25%) (22). It is worth noting that our study allowed us to explore important socioeconomic and demographic variables, such as those mentioned. Also, several studies had shown that socioeconomic factors impact TB epidemiology, even though it is important to have more studies specific to this age group to understand more how social determinants are connected to childhood TB (15,23,24).

Regarding race/ethnicity, previous studies have shown a higher vulnerability to TB among non-white people (25,26). In Brazil, it is important to point out that the incidence of TB is especially higher among black and indigenous people (27,28). The

study performed by Viana et al. (2016) have shown that rates of TB among indigenous children were substantially higher than the expected by the National TB Control Program among children up to 15 years in the general population of Brazil (27). Other studies also reveal worrying data regarding TB morbidity and mortality among indigenous children and adolescents (28–30). The indigenous population's vulnerability to TB bears similarities to the black population's when it comes to poverty/economic opportunities and limited access to health services/discriminatory practices as well as structural racism (17,25,27).

Limitations and Generalisability

Our investigation has provided robust estimates of TB incidence and its associated risk factors, however, this study has some limitations. First, the data used was routinely collected for non-research purposes, there are limitations to the detail and completeness of the information collected. In addition, considering that the population of the 100 Million Brazilian Cohort consists of applicants to social programs (CADÚnico), the findings may not be generalizable to all children with TB in Brazil, however, considering the link between poverty and TB, we believe we have a quite representative population.

Conclusions

The results presented contribute to the understanding of the epidemiological situation of childhood tuberculosis over the past decade in Brazil, providing measures for decision-making related mainly to actions of prevention of the disease, especially with regard to combating poverty and social determinants. The results also showed that an important social marker is the race/ethnicity of the individuals, mostly for black and indigenous people, demonstrating a strong contribution of structural racism in the epidemiology of the disease in this age group.

References

1. Dodd PJ, Yuen CM, Sismanidis C, Seddon JA, Jenkins HE. The global burden of tuberculosis mortality in children: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2017;5(9):e898–906. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30289-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30289-9)

2. Seddon JA, Jenkins HE, Liu L, Cohen T, Black RE, Vos T, et al. Counting children with tuberculosis: why numbers matter. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(0 1):9–16.
3. Brands A, Volz A. Childhood TB in the Americas : challenges , opportunities and steps to be taken. *Residência Pediátrica*. 2016;6(1):11–5.
4. San Pedro A, Oliveira RM de. Tuberculose e indicadores socioeconômicos: revisão sistemática da literatura. *Rev Panam Salud Pública [Internet]*. 2013 Apr[cited 2020 Jan 21];33(4):294–301. Available from: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892013000400009&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
5. Castro DB de, Maciel EMG de S, Sadahiro M, Pinto RC, Albuquerque BC de, Braga JU. Tuberculosis incidence inequalities and its social determinants in Manaus from 2007 to 2016. *Int J Equity Health*. 2018;17(1):1–10.
6. Macedo LR, Maciel ELN, Struchiner CJ. Vulnerable populations and tuberculosis treatment outcomes in Brazil. *Cienc e Saude Coletiva*. 2021;26(10):4749–59.
7. Migliori GB, D'Ambrosio L, Centis R, Boom M van den, Ehsani S, Dara M. Guiding Principles to Reduce Tuberculosis Transmission in the WHO European Region. *Who [Internet]*. 2018;1–51. Available from: <http://www.euro.who.int/pubrequest>
8. Boccia D, Hargreaves J, Lönnroth K, Jaramillo E, Weiss J, Uplekar M, et al. Cash transfer and microfinance interventions for tuberculosis control: Review of the impact evidence and policy implications. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(SUPPL. 2):1–21.
9. Pathak D, Vasishtha G. Association of multidimensional poverty and tuberculosis in India. 2021;1–12.
10. Murray M, Oxlade O, Lin HH. Modeling social, environmental and biological determinants of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(SUPPL. 2):64–70.
11. Alves YM, Berra TZ, Alves LS, De Assis IS, Arcoverde MAM, Ramos ACV, et al. Risk areas for tuberculosis among children and their inequalities in a city from Southeast Brazil. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):1–9.
12. Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Dye C, Raviglione M. Drivers of tuberculosis epidemics: The role of risk factors and social determinants. *Soc Sci Med [Internet]*. 2009 Jun 1 [cited 2020 Mar 16];68(12):2240–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0277953609002111?via%3Dihub>
13. Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para Saúde. Cohort of 100 million Brazilians [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 27]. Available from: <https://cidacs.bahia.fiocruz.br/en/platform/cohort>
14. Barreto ML, Ichihara MY, Pescarini JM, Ali MS, Borges GL, Fiaccone RL, et al. Cohort profile: The 100 Million Brazilian Cohort. *Int J Epidemiol*. 2021 Dec 18;

15. Hargreaves JR, Boccia D, Evans CA, Adato M, Petticrew M, Porter JDH. The social determinants of tuberculosis: from evidence to action. *Am J Public Health*. 2011;101(4):654–62.
16. Duarte R, Lönnroth K, Carvalho C, Lima F, Carvalho ACC, Muñoz-Torrico M, et al. Tuberculosis, social determinants and co-morbidities (including HIV). *Pulmonology*. 2018;24(2):115–9.
17. Harling G, Castro MC. A spatial analysis of social and economic determinants of tuberculosis in Brazil. *Health Place* [Internet]. 2014;25:56–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healthplace.2013.10.008>
18. Cano APG, Romaneli MTN, Pereira RM, Tresoldi AT. Tuberculosis in pediatric patients: How has the diagnosis been made? *Rev Paul Pediatr*. 2017;35(2):165–70.
19. De Castro Fernandes FM, Couto AF, Braga JU, Oliveira S, Do Socorro Nantua Evangelista M. Environmental and social effects on the incidence of tuberculosis in three Brazilian municipalities and in Federal District. *J Infect Dev Ctries*. 2021;15(8):1139–46.
20. Medeiros M, Costa J. What Do We Mean by “Feminization of Poverty”? *Int Poverty Cent* [Internet]. 2008;36(4):20–1. Available from: <http://www.ipc-undp.org/pub/IPCOnePager58.pdf>
21. Maia K, Devidé Júnior A, Inforzato de Souza SDC, Bersi de Araújo F. O papel das mulheres pobres brasileiras na estrutura familiar monoparental feminina: uma análise do ano 2012. *Rev Econômica*. 2016;17(2):97–122.
22. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística I. Censo 2010 [Internet]. 2010. Available from: <http://www.ibge.gov.br/apps/snig/v1/>.
23. Dye C, Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Raviglione M. Trends in tuberculosis incidence and their determinants in 134 countries. *Bull World Health Organ*. 2009;87(9):683–91.
24. Harling G, Lima Neto AS, Sousa GS, Machado MMT, Castro MC. Determinants of tuberculosis transmission and treatment abandonment in Fortaleza, Brazil. *BMC Public Health*. 2017;17(1):1–10.
25. Cowger TL, Wortham JM, Burton DC. Epidemiology of tuberculosis among children and adolescents in the USA, 2007–17: an analysis of national surveillance data. *Lancet Public Heal*. 2019;4(10).
26. Stead WW, Senner JW, Reddick WT, Lofgren JP. Racial differences in susceptibility to infection by mycobacterium tuberculosis. *new Engl JopurnalMed* [Internet]. 1990;322(7):422–7. Available from: doi:10.1056/NEJM199002153220702
27. Viana PVS, Gonçalves MJF, Basta PC. Ethnic and Racial Inequalities in Notified Cases of Tuberculosis in Brazil. *PLoS One*. 2016;11(5):1–16.

28. Basta PC, Marques M, De Oliveira RL, Cunha EAT, Da Costa Resendes AP, Souza-Santos R. Social inequalities and tuberculosis: An analysis by race/color in Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Saude Publica*. 2013;47(5):854–64.
29. Viana PV de S, Cadenotti SB, Bierrenbach AL, Basta PC. Tuberculose entre crianças e adolescentes indígenas no Brasil : fatores associados ao óbito e ao abandono do tratamento Tuberculosis in indigenous children and adolescents in Brazil : factors associated with death and treatment dropout Tuberculosis entre. *Cad Saúde Pública*. 2019;35(3):1–16.
30. Gava C, Malacarne J, Rios DPG, Sant, Anna CC, Camacho LAB, et al. Tuberculosis in indigenous children in the Brazilian Amazon Tuberculose em crianças indígenas da Amazônia brasileira Tuberculosis en niños indígenas en el Amazonas Brasileño. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2013;47(1):77–85. Available from: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&%5Cnpid=S0034-89102013000100011

Supplementary Appendix

Table S1. Clinical characteristics of new tuberculosis cases diagnosed in children under 15 years of age in the 'Cohort of 100 Million Brazilians', 2008-2018.

Variables	New cases of tuberculosis (N=5,743)	
	N	%
Clinical form		
Pulmonary	3,977	69.25
Extrapulmonary	1,497	26.07
combined (pulmonary + extrapulmonary)	269	4.68
Laboratory confirmation		
Pulmonary	4,022	70.03
Extrapulmonary	1,147	26.07
Missing	224	3.90
X-ray		
Suspect for tuberculosis	4,073	70.92
Normal	764	13.30
Other pathology	109	1.90
Unrealized	703	12.24
Missing	94	1.64
Sputum smear microscopy		
Positive	842	14.66
Negative	1,037	18.06
Not performed	3,515	61.20
Not applicable	348	6.06
Missing	1	0.02
Sputum culture		
Positive	346	6.02
Negative	379	6.60
Ongoing	237	4.13
Not performed	4,764	82.95
Missing	17	0,30
TB rapid molecular test		

Rifampicin sensitive detectable	275	4.79
Rifampicin resistant detectable	14	0.24
Not detectable	191	3.33
Inconclusive	58	1.01
Not performed	2,747	47.83
Missing	2,458	42.80
Sensitivity test		
Resistant only to Isoniazid	6	0.10
Resistant only to Rifampicin	1	0.02
Resistant to Isoniazid and Rifampicin	5	0.09
Resistant to other first-line drugs	6	0.10
Sensitivity	130	2.26
Not performed	1,893	32.96
Missing	3,702	64.46
Aids		
yes	146	2.54
No	4,964	86.44
Missing	6.33	11.02
HIV test		
Positive	165	2.87
Negative	3,148	54.81
Ongoing	164	2.86
Not performed	2,231	38.85
Missing	35	0.61
Directly observed therapy (DOT)		
Supervised	1,863	32.44
Self administered	1,134	19.75
Missing	2,746	47.81

Table S2. Multivariate hierarchical association of socioeconomic factors with childhood tuberculosis incidence in the 100 Million Brazilian Cohort using a complete-case analysis, in urban zone (n=10,904,353), 2008-2018.

Variables	Model 1		Model 2		Model 3	
	IRR	p- value	IRR	p- value	IRR	p- value

Demographics						
Age group						
<5 years	1.00	–	1.00	–	1.00	–
5-9 years	1.11 (1.02-1.20)	0.009	1.12 (1.03-1.21)	0.010	1.12 (1.03-1.22)	0.008
10-14 years	0.62 (0.56-0.70)	<0.001	0.63 (0.56-0.71)	<0.001	0.61 (0.55-0.69)	<0.001
Sex						
Female	1.00		1.00		1.00	
Male	0.95 (0.89-1.02)	0.191	0.98 (0.91-1.04)	0.523	0.98 (0.92-1.05)	0.601
Distal variables						
Region						
Center-west	1.00	–				
North	2.60 (2.12-3.17)	<0.001				
Northeast	1.99 (1.65-2.43)	<0.001				
South	1.85 (1.50-2.28)	<0.001				
Southeast	2.91 (2.43-3.48)	<0.001				
Intermediate variables						
Head of household education level						
Incomplete highschool/ college			1.00	–		
Elementary/ middle school			1.43 (1.29-1.58)	<0.001		
Elementary school (<4 anos)			1.44 (1.30-1.60)	<0.001		
Illiterate or preschool			1.38 (1.23-1.56)	<0.001		
Work condition of the head of household						
Employed/retired			1.00	–		
Informal employed/ self-employed			1.08 (0.93-1.24)	0.276		
Rural worker			0.59 (0.42-0.82)	0.002		
Unemployed			1.11 (0.97-1.27)	0.138		
Income						
1° quartil			1.00	–		
2° quartil			0.73 (0.66-0.80)	<0.001		
3° quartil			0.69 (0.63-0.76)	<0.001		
4° quartil			0.52 (0.46-0.59)	<0.001		
Race/Skin color						
White			1.00	–		
Black			2.08 (1.81-2.39)	<0.001		
Brown			1.36 (1.25-1.47)	<0.001		
Yellow			0.99 (0.52-1.92)	0.986		
Indigenous			6.57 (4.67-9.25)	<0.001		
Head of household sex						
Female			1.17 (1.08-1.25)	<0.001		
Male			1.00	–		
Proximal variables						
Household density						
Up to 1 inhabitant					1.00	–
>1-2 inhabitant					1.34 (1.24-1.45)	<0.001
>2 inhabitant					1.87 (1.68-2.07)	<0.001
Sewage disposal system						
Public network					1.00	–
Septic tank/rudimentary					0.77 (0.70-0.84)	<0.001
Ditch/ other					1.24 (1.09-1.41)	0.001

IRR: incidence rate ratio

CI: confidence interval

Table S3. Multivariate hierarchical association of socioeconomic factors with childhood tuberculosis incidence in the 100 Million Brazilian Cohort using a complete-case analysis, in rural zone (n=2,602,255), 2008-2018.

Variables	Model 1		Model 2		Model 3	
	IRR	p- value	IRR	p- value	IRR	p- value
Demographics						
Age group						
<5 years	1.00	–	1.00	–	1.00	–
5-9 years	1.18 (0.94 -1.50)	0.146	1.18 (0.93 – 1.50)	0.171	1.14 (0.90-1.46)	0.252
10-14 years	0.40 (0.26 – 0.62)	<0.001	0.41 (0.26 – 0.64)	<0.001	0.40 (0.25-0.62)	<0.001
Sex						
Female	1.00		1.00		1.00	--
Male	0.97 (0.80 – 1.18)	0.834	1.00 (0.81 – 1.22)	0.992	1.00 (0.82-1.23)	0.947
Distal variables						
Region						
Center-west	1.00	–				
North	0.39 (0.27 – 0.55)	<0.001				
Northeast	0.30 (0.22 – 0.41)	<0.001				
South	0.33 (0.21 – 0.52)	<0.001				
Southeast	0.34 (0.23 – 0.48)	<0.001				
Intermediate variables						
Head of household education level						
Incomplete highschool/ college			1.00	–		
Elementary/ middle school			1.10 (0.74 – 1.65)	0.623		
Elementary school (<4 anos)			1.30 (0.89 – 1.90)	0.168		
Illiterate or preschool			1.23 (0.84 – 1.80)	0.284		
Work condition of the head of household						
Employed/retired			1.00	–		
Informal employed/ self-employed			1.08 (0.56 – 2.08)	0.808		
Rural worker			1.13 (0.60 – 2.11)	0.697		
Unemployed			1.24 (0.68 – 2.26)	0.462		
Income						
1° quartil			1.00	–		
2° quartil			0.71 (0.54 – 0.93)	0.014		
3° quartil			0.80 (0.57 – 1.11)	0.192		
4° quartil			0.32 (0.15 – 0.68)	0.003		
Race/Skin color						
White			1.00	–		
Black			2.74 (1.67 – 4.50)	<0.001		
Brown			1.54 (1.10 – 2.14)	0.010		
Yellow			1.63 (0.22 – 11.86)	0.626		
Indigenous			1.42 (7.29 – 14.88)	<0.001		
Head of household sex						
Female			1.09 (0.88 – 1.35)	0.406		
Male			1.00	–		
Proximal variables						
Household density						
Up to 1 inhabitant					1.00	–
>1-2 inhabitant					1.34 (1.06-1.69)	0.014
>2 inhabitant					1.91 (1.43-2.54)	<0.001
Sewage disposal system						
Public network					1.00	–
Septic tank/rudimentary					0.80 (0.55-1.15)	0.238
Ditch/ other					0.82 (0.55-1.23)	0.345

IRR: incidence rate ratio

CI: confidence interval

4. CONCLUSÕES

A tuberculose infantil configura um importante problema de saúde pública. Compreender o perfil epidemiológico da doença, bem como os fatores sociodemográficos associados, os desfechos de tratamento e o perfil das crianças mais acometidas pela tuberculose resistente a medicamentos é de suma importância não só para compreensão da doença, mas também para a sua prevenção, assim como a prevenção de desfechos desfavoráveis associados.

Essa tese objetivou investigar os determinantes relacionados ao adoecimento, ao desfecho de tratamento e à resistência medicamentosa da tuberculose em menores de 15 anos no Brasil, o que possibilitou observar e analisar a situação epidemiológica da tuberculose infantil sob perspectivas e ângulos diferentes pelo período de uma década.

Em conclusão, este estudo possibilita um avanço à literatura da área. Bem como evidencia que a TB em crianças e adolescentes continua sendo uma doença negligenciada, fortemente marcada por desigualdades estruturais e que o cenário da TBDR em crianças e adolescente no Brasil é preocupante, tendo em vista a distribuição dos casos, e nos mostra também o quanto ainda precisamos avançar, a fim de melhorar os indicadores de saúde e atingir as metas globais e nacionais.

Nosso estudo também reforça a importância de estratégias como o TDO, sobretudo para as crianças, enquanto ferramenta na prevenção do abandono de tratamento a fim de atingir o sucesso do tratamento, assim como a interrupção da cadeia de transmissão. Não obstante, é imprescindível reforçar a importância da notificação no sistema de informação, não apenas da TB, como também da TBDR que deve ser notificada em um sistema próprio e, assim, melhorar as estimativas e indicadores da doença.

ANEXO - PROJETO DE TESE



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: EPIDEMIOLOGIA**

MARÍLIA SANTOS DOS ANJOS

**TUBERCULOSE INFANTIL: DESIGUALDADES
SOCIODEMOGRÁFICAS E RESISTÊNCIA MEDICAMENTOSA**

Salvador

2020

MARÍLIA SANTOS DOS ANJOS

**TUBERCULOSE INFANTIL: DESIGUALDADES
SOCIODEMOGRÁFICAS E RESISTÊNCIA MEDICAMENTOSA**

Projeto de qualificação apresentado ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, como requisito obrigatório do programa.

Área de concentração: Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Federico Costa

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a Joilda Silva Nery

Salvador

2020

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	73
2 OBJETIVOS.....	76
2.1 <i>Objetivo Geral</i>	76
2.2 <i>Objetivos específicos</i>	76
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	76
3.1 <i>Epidemiologia e determinantes sociais da tuberculose</i>	77
3.2 <i>Tuberculose em crianças: principais desafios</i>	79
3.3 <i>Perfil étnico-racial da tuberculose infantil no Brasil</i>	81
3.4 <i>Transmissão e manifestações clínicas da tuberculose infantil</i>	82
3.5 <i>Tratamento e resistência medicamentosa</i>	84
4 MODELO TEÓRICO	88
4.1 <i>Modelo teórico de Determinação Social- Tuberculose infantil</i>	88
5 METODOLOGIA	90
5.1 <i>Artigo 1</i>	90
5.1.5 <i>Análise estatística</i>	92
5.2 <i>Artigo 2</i>	92
5.3 <i>Artigo 3</i>	94
5.4 <i>Aspectos Éticos</i>	98
6 RESULTADOS PRELIMINARES.....	100
6.1 <i>Resultados preliminares do artigo 1- Fatores associados aos desfechos de tratamento da tuberculose em menores de 15 anos no Brasil</i>	100
6.2 <i>Resultados preliminares do artigo 2 – Tuberculose drogarresistente em crianças e adolescentes no Brasil</i>	102
7 CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO	104
8 ORÇAMENTO	106
REFERÊNCIAS	107
ANEXOS.....	114

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

AIC- *Akaike Information Criterion*

BCG- bacilo Calmette-Guérin

BIC- *Bayesian Information Criterion*

CDC- Centro de Controle e Prevenção de Doenças

CIDACS- Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para Saúde

OMS- Organização Mundial da Saúde

TDO- Terapia Diretamente Observada

TB- Tuberculose

TB DR- tuberculose drogarresistente

TB MDR- tuberculose multidroga resistente

TB XDR- tuberculose extensivamente resistente

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

Nos dias atuais, a tuberculose (TB) ainda se configura como um importante problema de saúde pública, sendo uma das dez principais causas de morte no mundo (WHO, 2018). O Brasil é um dos países que contribui significativamente com este cenário. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) apesar dos esforços, o Brasil está entre os 30 países com maior carga de tuberculose no mundo (WHO, 2019). A epidemiologia da tuberculose está intimamente relacionada aos determinantes sociais, pois influenciam no risco de exposição, na susceptibilidade, progressão da doença, tempo de diagnóstico e tratamento, bem como a adesão e consequentemente no sucesso do tratamento (DUARTE et al, 2018). Sendo assim, é importante realizar a análise de determinada condição de saúde, como a tuberculose infantil, por exemplo, a partir da óptica dos determinantes sociais, deste modo, reconhece-se a saúde como o conjunto de condições integrais e coletivas de existência, que sofre influências do contexto político, socioeconômico, cultural e ambiental (LOPES, 2005).

As metas dos Objetivos do Desenvolvimento Sustentável, relacionadas ao fim da tuberculose como problema de saúde pública, exigem dos programas de controle novas estratégias, que considerem o enfrentamento dos determinantes sociais (BRASIL, 2019). Nesse contexto destaca-se outra problemática, a da tuberculose infantil - que é evitável e curável (COWGER; WORTHAM; BURTON, 2019). A importância da tuberculose como causa de morbidade e mortalidade em crianças e adolescentes com menos de 15 anos de idade e as peculiaridades da prevenção, diagnóstico e tratamento da doença nessa faixa etária apenas recentemente ganharam proeminência na comunidade científica internacional (CARVALHO et al, 2018; WHO, 2013). Apesar disso, no Brasil as crianças e adolescentes são pouco citadas nas políticas nacionais e estratégias de combate à tuberculose, como por exemplo o Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose (BRASIL, 2017a).

As principais medidas de prevenção e controle da tuberculose dizem respeito à oferta da vacina BCG, que previne as formas mais graves em crianças e que teve impacto na redução da mortalidade infantil por tuberculose em países endêmicos, como o Brasil, bem como, a identificação precoce de casos suspeitos e tratamento adequado dos casos confirmados (BRASIL, 2019). Outras medidas como a implementação da identificação e do tratamento da infecção latente da tuberculose,

além das medidas de controle de infecção por aerossóis em serviços de saúde também são importantes (BRASIL, 2019).

Outra questão preocupante acerca da tuberculose é o fato de atingir grupos étnico-raciais de modo desigual, o que exige do Estado medidas orientadas a reduzir as iniquidades em conformidade com o que é preconizado pela Política Nacional de Saúde Integral da População Negra (BRASIL, 2009). Diante disso, o conceito de “necropolítica” nos auxilia no entendimento de que existem diferenças nas ações do Estado em relação a determinados grupos e a distribuição diferencial do direito à vida (MBEMBE, 2018). Portanto, se a intenção é considerar os determinantes sociais na formulação de políticas públicas é fundamental discutir como a raça/cor/etnia dos indivíduos impacta no adoecimento por tuberculose e seus desfechos.

O Brasil é signatário da Convenção Internacional sobre a Eliminação de todas as Formas de Discriminação Racial que foi aberta à assinatura em 1966 e reconhecida como decreto pela legislação brasileira desde 1969. Sendo que a análise do documento já relata a importante barreira da discriminação racial a ser combatida no país (BRASIL, 1969). Décadas mais tarde, ao considerar o combate à discriminação racial, a fim de garantir o acesso da população negra de forma equitativa ao direito à saúde e as especificidades da população negra, foi formulada a Política Nacional de Saúde Integral da População Negra que tem como marca o reconhecimento do racismo, das desigualdades étnico-raciais e do racismo estrutural e institucional como determinantes sociais das condições de saúde, com vistas à promoção da equidade em saúde (BRASIL, 2009).

Nos últimos anos, cada vez mais estudos que analisam os desfechos de saúde sob a perspectiva das disparidades étnico-raciais têm sido realizados, entretanto, tendo em vista, as desigualdades e perfil sociodemográfico do Brasil é importante que novos estudos continuem sendo realizados (CHIAVEGATTO FILHO; LAURENTI, 2013; HONE et al, 2017). Em um estudo realizado por Castro e colaboradores (2018) os resultados apontaram que os cenários onde existiam maior heterogeneidade sociodemográfica e econômica também tiveram maior desigualdade na incidência de tuberculose (CASTRO et al, 2018). O estudo também encontrou uma incidência de tuberculose maior na população indígena, do que na não-indígena e nos bairros com menor índice de desenvolvimento humano (IDH) (CASTRO et al, 2018). É válido ressaltar que os cenários com maior heterogeneidade podem exigir mais recursos

para alcançar o mesmo impacto das medidas de controle de doenças na população do que aqueles com menos heterogeneidade (CASTRO et al, 2018).

No que se refere à saúde da criança, esta deve ser acompanhada desde o início do seu desenvolvimento, com atenção voltada para o acompanhamento do pré-natal e a partir desse entendimento, a atenção à saúde das mulheres negras sob o enfoque étnico - racial permite entender o racismo como importante determinante social e pode intervir no desenvolvimento e na saúde da mãe e da criança (THEOPHILO; RATTNER; PEREIRA, 2018). Sendo assim, compreende-se que as crianças em estado de vulnerabilidade social sofrem com as doenças atreladas ao racismo estrutural e institucional que permeiam a sociedade quando seus direitos não são respeitados. Henriques (2001) constata que “nascer de cor parda ou cor negra aumenta de forma significativa a probabilidade de um brasileiro ser pobre” (HENRIQUES, 2001). As crianças com tuberculose ainda vivenciam as limitações das opções preventivas, diagnósticas e de tratamento, bem como, a escassez de pesquisas pediátricas específicas, falha na implementação das intervenções e o estigma (BASU ROY et al, 2019).

Diante do exposto, considerando que a tuberculose atinge de modo desigual pretos, pardos e indígenas, e tendo em vista que a maioria dos estudos sobre tuberculose contempla apenas a faixa etária dos adultos, surge a necessidade de novos estudos sobre tuberculose com abordagem voltada para as crianças e adolescentes.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Caracterizar os determinantes relacionados ao adoecimento e à resistência medicamentosa da tuberculose em menores de 15 anos no Brasil.

2.2 Objetivos específicos

2.2.1 Analisar os fatores associados aos desfechos de tratamento de tuberculose infantil considerando as disparidades relacionadas à sexo, raça/cor, faixa etária e região geográfica no período de 2008-2018.

2.2.2 Caracterizar e comparar entre menores de 15 anos e adolescentes até 19 anos os fatores associados à tuberculose resistente à medicamentos no período de 2008-2018.

2.2.3 Analisar os fatores sociodemográficos associados à tuberculose infantil na coorte de 100 milhões de brasileiros no período de 2008-2018.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Epidemiologia e determinantes sociais da tuberculose

A tuberculose é uma doença causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* e a principal causa de morte devido a um único agente infeccioso no mundo (KOCH; MIZRAHI, 2018). O cientista Robert Koch foi o responsável por isolar o bacilo que se tornou mundialmente conhecido como “Bacilo de Koch” e em 1882 o apresentou à Sociedade de Fisiologia em Berlim (BARBERIS et al, 2017). Entretanto, o *M. tuberculosis* é bem mais antigo tendo sobrevivido por mais de 70.000 anos (ANDERSEN; WOODWORTH, 2014; MACDONALD; IZZO, 2015). No Brasil, durante a colonização portuguesa estabeleceram-se jesuítas e colonos acometidos pela doença, o que provocou o adoecimento e morte de muitos indígenas (MACIEL et al, 2012).

Mais de um século depois da descoberta do bacilo e a doença continuava a ser a principal causa de morte de adultos, sendo responsável por 20% de todas as mortes humanas no mundo ocidental entre os séculos XVII e XIX e continua sendo uma causa de alta mortalidade nos países em desenvolvimento (COMAS et al, 2014). Estudos sobre a história natural da doença realizados antes do desenvolvimento dos medicamentos anti-tuberculose, mostraram que na ausência de tratamento a mortalidade é próxima a 70% em pacientes com baciloscopia positiva (TIEMERSMA et al, 2011). Entretanto, mesmo nos dias de hoje, o tratamento da tuberculose permanece um desafio em função da sua longa duração e necessidade de que, em sua abordagem, seja considerado o contexto e a saúde do indivíduo em uma perspectiva mais ampla, bem como questões sociais e econômicas (RABAHI et al, 2017).

Dados mais atuais, revelam que em 2018, cerca de 10 milhões de pessoas adoeceram com tuberculose e destas, cerca de 1 milhão eram crianças e adolescentes com menos de 15 anos. E em relação às mortes, 1,2 milhões de pessoas (não infectadas pelo HIV) morreram devido a tuberculose das quais 14% tinham menos de 15 anos de idade (WHO, 2019). Entretanto, apesar dessa fração elevada de casos e óbitos, ainda há escassez de dados epidemiológicos e pesquisas científicas focadas nesse grupo etário para avaliar o verdadeiro impacto global da tuberculose infantil (MELLADO PEÑA et al, 2018) e, embora o número de notificações

da doença seja alto, apenas um terço de todos os casos existentes chegam a ser notificados aos programas de controle nacionais (LAMB; STARKE, 2017).

No Brasil, em 2019, foram diagnosticados 73.864 casos novos de tuberculose, o que correspondeu a um coeficiente de incidência de 35,0 casos/100 mil habitantes (BRASIL, 2020). Do total de casos notificados, 1.646 (2,2%) foram casos novos em crianças menores de 10 anos (BRASIL, 2020). Destaca-se que, no período de 2010 a 2019 a incidência de tuberculose em crianças menores de 10 anos variou de 4,2 a 5,7 casos/100 mil habitantes. Entretanto, enquanto em outros grupos etários a incidência diminuiu gradativamente nos últimos 10 anos, neste grupo etário observou-se um aumento no risco de adoecimento por tuberculose (BRASIL, 2020).

Historicamente, a tuberculose tem sido reconhecida como um exemplo de "doença social", cujo controle requer intervenções sociais, econômicas e ambientais. As mudanças sociais ocorridas principalmente em países industrializados na primeira metade do século XX foram capazes de reduzir a incidência da doença (LÖNNROTH et al, 2009). Em uma revisão sobre tuberculose e iniquidades sociais, os resultados mostraram que, de modo geral, as desigualdades sociais são apresentadas como fatores, que podem interferir na cura e/ou no controle da doença (BERTOLOZZI et al, 2020). Nesse contexto, um dos pilares da Estratégia *End TB* da OMS para controlar a tuberculose até 2035 é a proteção social, uma vez que a nova estratégia global reforça e recomenda a busca pela articulação com outros setores, bem como a priorização das populações mais vulneráveis (BRASIL, 2019).

No que se refere à raça/cor, é válido ressaltar que mesmo em países como os Estados Unidos, onde as taxas de tuberculose são baixas, a doença continua afetando a população de maneira desigual/heterogênea, especialmente comunidades afroamericanas e outros grupos étnico-raciais, imigrantes e pessoas em situação de rua (COWGER; WORTHAM; BURTON, 2019). Em um estudo longitudinal realizado nos Estados Unidos sobre as disparidades raciais e a incidência de tuberculose infantil, observou-se que as taxas foram desproporcionalmente mais altas entre crianças e adolescentes de todos os grupos raciais ou étnicos não brancos (COWGER; WORTHAM; BURTON, 2019).

Apesar do uso de quimioterapia específica a partir do início do século XX, a doença continua apresentando altas taxas de incidência e mortalidade, principalmente nos países em desenvolvimento (ZOMBINI et al, 2013). Munayco e colaboradores

(2016) apontam que um dos motivos é o baixo investimento de alguns países no sistema de saúde. Países da América Latina e do Caribe que tiveram menores investimentos no setor saúde, dentre outros indicadores, também apresentam maiores taxas de incidência de tuberculose (MUNAYCO et al., 2016). Deste modo, as pesquisas têm demonstrado que as modificações nas estimativas incidência da tuberculose no Brasil estão mais associadas às mudanças nos índices socioeconômicos e estado geral de saúde da população do que ao desempenho de programas de controle (SAN PEDRO; OLIVEIRA, 2013). Isso revela o quanto é importante compreender e trabalhar para controlar a doença levando em consideração os determinantes sociais e ambientais (DUARTE et al, 2018).

É válido ressaltar também que a prevalência de tuberculose na população de menores de 15 anos (crianças e adolescentes) aumentou significativamente nos últimos 5 anos, ao invés de reduzir, conforme preconizado pela OMS (WHO, 2019). Esse aumento na prevalência da doença acompanhou a piora do quadro da situação socioeconômica da população brasileira, acompanhada também da Emenda Constitucional nº 95/2016, que por meio do limite de gastos do governo em setores como saúde e educação, aprofundou ainda mais a crise social e sanitária no país (MARIANO, 2017).

3.2 Tuberculose em crianças: principais desafios

A terminologia usada para descrever os vários estágios e apresentações clínicas da tuberculose infantil costuma ser controversa, por conta da utilização de diferentes recortes etários nas pesquisas científicas (LAMB; STARKE, 2017). Em relação à nomenclatura da tuberculose infantil utilizada pela OMS, são classificadas como crianças com tuberculose as pessoas de até 14 anos (também chamados de menores de 15 anos), enquanto, no Brasil, a classificação considera até 10 anos de idade (TAHAN; GABARDO; ROSSONI, 2020). Outros trabalhos também têm debatido acerca do recorte etário da tuberculose infantil (BASU ROY et al, 2019; BASU ROY et al, 2016). A definição de criança e adolescente também difere entre os países. A Convenção das Nações Unidas sobre os Direitos da Criança, por exemplo, define uma criança como alguém com menos de 18 anos e a adolescência é cada vez mais considerada durar até 24 anos de idade (BASU ROY et al, 2019). Já a legislação brasileira considera como criança a pessoa até doze anos de idade incompletos, e adolescente aquela entre doze e dezoito anos de idade (BRASIL, 1990).

A fisiopatologia e a apresentação clínica da tuberculose diferem de acordo com a idade sendo que as crianças maiores de 10 anos desenvolvem a doença com apresentação clínica similar aos adultos (TAHAN; GABARDO; ROSSONI, 2020). Embora haja essa divergência em relação a classificação etária, neste trabalho será adotada a mesma classificação que a OMS utiliza.

De acordo com a OMS as prioridades para os Programas Nacionais de Tuberculose devem ser: curar pacientes com a doença ativa, reduzir o sofrimento físico e mental, evitar o desenvolvimento de resistência a medicamentos e a mortalidade (LÖNNROTH et al, 2009). Deste modo, compreender a heterogeneidade da carga da doença e a apresentação clínica em crianças e adolescentes é crucial para contribuir com os esforços na prevenção e assistência da tuberculose (COWGER; WORTHAM; BURTON, 2019a). A tuberculose infantil tem sido historicamente negligenciada, embora nos últimos anos tenha ocorrido um incremento nas estratégias incluindo o objetivo de zero mortes por tuberculose na infância (JENKINS; YUEN, 2018; WHO, 2013).

A tuberculose é um problema conhecido na população em geral, mas em grupos socialmente e economicamente vulneráveis essa situação pode ser ainda mais grave. Os casos de tuberculose em crianças, principalmente em menores de cinco anos está diretamente relacionado com a prevalência da tuberculose em contatos adultos. Se os programas da tuberculose não alcançarem a meta de redução da doença nos adultos, as crianças continuarão sendo infectadas (NATAL, 2000). Cada caso de tuberculose na infância representa transmissão recente na comunidade e é, portanto, uma medida de controle da infecção nas demais faixas etárias (HERTTING; SHINGADIA, 2014). Deste modo, a busca ativa dos contatos aliado ao tratamento utilizando a Terapia Diretamente Observada (TDO) são fundamentais para a adesão, detecção precoce dos casos e prevenção da tuberculose nas crianças (NELSON; WELLS, 2004).

Para o controle da doença em crianças é imprescindível a inclusão de métodos mais efetivos para investigação dos contatos, bem como, uma avaliação dos fatores de risco para os desfechos adversos, como, óbito, abandono ou falha de tratamento (NELSON; WELLS, 2004). Contudo, os principais desafios da tuberculose infantil no mundo estão relacionados ao diagnóstico e a prevenção (MELLADO PEÑA et al, 2018; REUTER; HUGHES; FURIN, 2019). A pesquisa bacteriológica que é de

importância fundamental em adultos, tanto para o diagnóstico quanto para o controle de tratamento, mas, é ineficaz nas crianças pela dificuldade na obtenção de bacilos (BRASIL, 2019; REUTER; HUGHES; FURIN, 2019). Além disso, outras medidas como, melhorias na vigilância global e na atuação dos programas nacionais e melhor identificação dos fatores de risco, também são cruciais para o controle da tuberculose infantil (NELSON; WELLS, 2004).

3.3 Perfil étnico-racial da tuberculose infantil no Brasil

Em relação ao perfil étnico-racial dos casos confirmados de tuberculose no Brasil em 2019, 49% eram pardos, 13% pretos, 28% brancos, 1% indígenas, 1% amarelos e 8% sem esse dado preenchido. A população de menores de 15 anos representa 3% do total de casos de tuberculose confirmados no mesmo ano no país e em relação à raça/cor segue a seguinte distribuição: 48% pardos, 10% pretos, 27% brancos, 6% indígenas, 0,5% amarelos e 8% sem informação (BRASIL, 2020). Chama a atenção o aumento significativo da contribuição das crianças e adolescentes indígenas na proporção de casos confirmados em relação ao grupo de adultos.

Em relação ao desfecho do tratamento nas crianças e adolescentes menores de 15 anos, de acordo com a raça/cor observou-se que, 46% dos indivíduos curados eram pardos, 30% brancos, 10% pretos, 6% indígenas, 0,6% amarelos e 6% dos curados tinham a raça/cor ignorada. Em relação aos óbitos por tuberculose, 48% eram pardos, 18% eram brancos, 24% eram indígenas, 9% dos que vieram a óbito por tuberculose tiveram a raça/cor ignorada e nenhuma das pessoas que vieram a óbito por tuberculose foram declarados como pretos ou amarelos. Em relação ao abandono de tratamento, 50% eram pardos, 22% eram brancos, 12% pretos, 8% indígenas, 8% tinham a informação de raça/cor ignorada nessa categoria. (BRASIL, 2020).

Em um estudo realizado em todo Brasil sobre as diferenças raciais relacionadas aos coeficientes de incidência da tuberculose observou-se que de modo geral a população indígena apresentou maior risco de adoecimento. Entretanto, destaca-se que na região sul do país a população preta apresentou a maior incidência de tuberculose, mesmo correspondendo a apenas 12% na população total (VIANA; GONÇALVES; BASTA, 2016). É válido ressaltar que alguns estudos já têm analisado os determinantes sociais e fatores sociodemográficos associados à maior incidência de tuberculose, como por exemplo a pobreza e a raça/cor (BASTA et al, 2013; CASTRO et al, 2018; DYE et al, 2009; LÖNNROTH et al, 2009; STEAD et al, 1990).

Ao analisar os dados atuais do Datasus, chama a atenção a maior proporção de casos confirmados de tuberculose entre os pardos, representando quase 50% dos casos, tanto no grupo de menores de 15 anos quanto nos adultos. Embora seja possível observar que os pretos tenham apresentado menor proporção de casos quando comparados entre os pardos (BRASIL, 2020). O estudo de Basta e colaboradores (2013) revelou que em ambos os grupos (pretos e pardos), foram observados os piores resultados no tratamento, pois estes grupos étnico-raciais apresentaram chance de abandono quase três vezes maior em comparação com os indígenas, enquanto os brancos apresentaram uma chance de abandono quase duas vezes.

3.4 Transmissão e manifestações clínicas da tuberculose infantil

Na população geral os contatos íntimos de pessoas com tuberculose são os mais suscetíveis a infectar e, se infectados, a progredir para tuberculose ativa, particularmente no primeiro ano após a exposição (CHURCHYARD et al, 2017). A transmissão da tuberculose para contatos domiciliares é mais provável de ocorrer quando estes têm <15 anos de idade (CHURCHYARD et al, 2017; ZELNER et al, 2014).

Dados de um estudo recente sobre transmissão e susceptibilidade da doença no mundo revelaram que os contatos de pessoas com tuberculose com <5 anos de idade são um dos grupos com maior risco de desenvolver a doença (CHURCHYARD et al, 2017). Por conta disso, a OMS e o CDC (Centro de Controle e Prevenção de Doenças) recomendam que crianças menores de 5 e pessoas infectadas com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) que tenham sido expostas, sejam tratadas para prevenir o rápido desenvolvimento de tuberculose disseminada ou meníngea, que pode ocorrer antes que os testes de infecção latente se tornem reativos (LAMB; STARKE, 2017).

Após a infecção primária (com ou sem doença), as pessoas imunocompetentes desenvolvem imunidade adaptativa, que as protege contra a reinfeção, entretanto, essa proteção diminui com o tempo (GOUGH; KAUFMAN, 2011). Uma grande diferença entre a doença em adultos e crianças é que a maioria dos casos de tuberculose pulmonar em adultos é ocasionada pela reativação dos bacilos que se alojaram no ápice dos pulmões durante o processo de disseminação hematogênica, enquanto na tuberculose infantil são observadas complicações dos eventos

fisiopatológicos em torno na primo-infecção. Além disso, crianças são mais propensas a desenvolverem tuberculose extrapulmonar e por estas razões, o diagnóstico, tratamento e acompanhamento também necessitam ser diferenciados (LAMB; STARKE, 2017; STARKE, 2007).

Deste modo, é importante que todo indivíduo com diagnóstico de tuberculose tenha seus contatos investigados, principalmente a criança no primeiro ano de vida por apresentar cerca de 40% de risco de adoecimento, o que é considerado alto (ALVES; SAAR; SANT'ANNA, 2018). O intervalo entre a infecção e a doença ativa em adultos costuma ser longo (anos a décadas) , mas costuma ser de apenas semanas a meses em crianças pequenas, o que torna esses últimos ainda mais vulneráveis à doença (CARVALHO et al, 2018; LAMB; STARKE, 2017). Sendo assim, a fim de reduzir a transmissão e incidência da doença é imprescindível a busca-ativa dos contatos domiciliares, sobretudo as crianças (BRASIL, 2019). Além disso, nesse contexto, a vacinação com a BCG (bacilo Calmette-Guérin) também se faz importante, pois reduz as chances de agravamento com as formas mais graves da doença, a exemplo da meningite tuberculosa e tuberculose miliar (BRASIL, 2019).

Os sintomas da tuberculose pulmonar ativa e que ocorrem em 80% dos casos incluem: tosse com ou sem expectoração, hemoptise, perda de peso, falta de ar, sudorese noturna, febre, letargia e mal-estar geral (GOUGH; KAUFMAN, 2011; BRASIL, 2019). Entretanto, a tuberculose se manifesta de forma diferente entre crianças, adolescentes e adultos (TAHAN; GABARDO; ROSSONI, 2020). Os sintomas nas crianças geralmente são inespecíficos e se confundem com infecções próprias da infância, o que dificulta a avaliação e diagnóstico (HERTTING; SHINGADIA, 2014). Isto é, a tuberculose na infância, diferente da forma do adulto, costuma ser negativa ao exame bacteriológico, pelo reduzido número de bacilos nas lesões (SANT'ANNA, 2012). Após o término da infância e no início da adolescência (\geq 10 anos de idade), os indivíduos quase sempre apresentam sintomas respiratórios e são mais frequentemente positivos à baciloscopia, assim como nos adultos (BRASIL, 2019).

As manifestações clínicas da tuberculose nas crianças podem apresentar sintomatologia variada incluindo fadiga, perda de apetite, sudorese noturna, fraqueza, perda de peso e febre que habitualmente é moderada, persistente por 15 dias ou mais, e frequentemente vespertina (CARVALHO et al, 2018; SILVA JR, 2004). A criança

também pode apresentar dor torácica e tosse persistente (produtiva ou não produtiva), que podem, raramente, ser acompanhadas de hemoptise (CARVALHO et al, 2018). Sendo, a tosse persistente o principal sintoma da forma pulmonar da doença, que é a forma mais comum de tuberculose pediátrica (CARVALHO et al, 2018). Muitas vezes, a suspeita de tuberculose é feita em casos de pneumonia que não vêm apresentando melhora com o uso de antimicrobianos comuns (SILVA JR., 2004).

3.5 Tratamento e resistência medicamentosa

Os tratamentos com medicamentos eficazes para tuberculose foram desenvolvidos pela primeira vez na década de 40 (WHO, 2019). A resistência do *M. tuberculosis* às drogas começou a ser observada em 1944 assim que se iniciou a era quimioterápica da doença (SANT'ANNA et al, 2002). Antes da disponibilidade de tratamento anti-tuberculose eficaz, as primeiras intervenções de saúde pública incluíram o isolamento em sanatórios e a vacinação com BCG (GLAZIOU; FLOYD; RAVIGLIONE, 2018). O tratamento atualmente recomendado para casos de tuberculose suscetível a medicamentos é um regime de 6 meses com quatro medicamentos de primeira linha: isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida (WHO, 2019; BRASIL, 2019). Sendo que para crianças menores de 10 anos o tratamento da fase ativa é feito com três destas drogas, isoniazida, rifampicina e pirazinamida (BRASIL, 2019). O seguimento do tratamento em crianças e adolescentes, assim como em adultos, inclui avaliação clínica e exames complementares. A adesão deve ser centrada em toda a família, pois em muitos casos há mais de um indivíduo acometido em casa: a criança e o adulto que lhe transmitiu a doença (BRASIL, 2019).

A administração do tratamento utilizado atualmente para crianças é um dificultador e pode levar a falhas no tratamento, pois as doses administradas pelo responsável da mesma nem sempre são adequadas (pode haver erros ao cortar os comprimidos, por exemplo). Isso pode fazer com que o tratamento seja interrompido, se torne irregular ou seja abandonado (SBMT, 2020). Em um estudo realizado em Fortaleza na região Nordeste do Brasil sobre os determinantes de transmissão e abandono de tratamento da tuberculose os resultados mostraram que os indivíduos com baixo nível socioeconômico e escolaridade inferior ao ensino fundamental tiveram maior chance de abandonar o tratamento e pessoas de raça/cor parda tiveram 28% maior chance de abandono de tratamento comparado aos brancos (HARLING et al,

2017). E em outro estudo realizado no Rio de Janeiro, na região Sudeste do Brasil, o abandono do tratamento para tuberculose latente em crianças e adolescentes menores de 15 anos esteve associado com com as condições socioeconômicas do local de residência e a baixa adesão ao tratamento ativo da TB do caso índice (MENDONÇA et al, 2016).

A resistência bacilar é um processo biológico que ocorre de maneira espontânea e se desenvolve através de mutações cromossômicas na população bacteriana primária ou adquirida (CARAPAU, 1996). A resistência bacilar é considerada primária quando o indivíduo é infectado por uma cepa resistente e pode transmitir para outras pessoas (REI, 2017). É adquirida quando o *M. tuberculosis* é exposta a medicamentos durante o tratamento e sofre pressão seletiva que mantêm linhagens de cepas resistentes (DEUN et al, 2009). Crianças e bebês são mais propensos a apresentar resistência primária, transmitidas através do contato domiciliar (ESPOSITO; TAGLIABUE; BOSIS, 2013).

A resistência adquirida costuma ser resultado de má conduta no tratamento (ANDERSON et al. 2014). Por outro lado, os principais fatores que condicionam a resistência ou a multirresistência são: não aderência à terapêutica, esquemas terapêuticos desajustados, combinação destas duas situações, indivíduos já tratados com antibacilares, contatos com tuberculose resistente, indivíduos oriundos de zonas de alta prevalência de tuberculose resistente (África, Ásia, América Latina), pessoas acometidas com baciloscopia ou cultura positivas após 3 meses de tuberculostáticos (REI, 2017).

Embora a eficácia do esquema antituberculose seja de até 95%, a efetividade do tratamento (pacientes que se curam ao final do tratamento em condições de rotina) varia muito de acordo com o local, estando em torno de 70% (50-90%) na média nacional (RABAHI et al., 2017). A falta de adesão é o principal fator que leva o tratamento não ser efetivo (RABAHI et al, 2017). E, existem três principais tipo de situações relacionados à falta de adesão e consequente não efetividade do tratamento: o abandono do tratamento, o uso errado e/ou irregular dos medicamentos (RABAHI et al, 2017).

A tuberculose resistente a medicamentos continua sendo uma ameaça à saúde pública, pois, apenas em 2018, houve cerca de meio milhão de novos casos de tuberculose resistentes à rifampicina, dos quais 78% eram de tuberculose multidroga

resistente (TB MDR) (WHO, 2019). Por definição, a TB MDR ocorre quando o *M. tuberculosis* é resistente à pelo menos a isoniazida e rifampicina, os dois fármacos de 1ª linha. E a tuberculose extensivamente resistente (TB XDR) ocorre quando além desses, o bacilo também é resistente a fármacos de 2ª linha: amicacina, capreomicina, kanamicina, às fluoroquinolonas e outros (REI, 2017). O aparecimento e propagação da tuberculose resistente é um agravante que torna o sucesso dos programas de controle cada vez menor (MUKHERJEE; LODHA; KABRA, 2017).

No Brasil, as notificações e o acompanhamento de casos especiais de tuberculose é o Sistema de Informações de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITETB). Esse sistema é complementar ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e destina-se à notificação e acompanhamento dos casos de tuberculose com indicação de tratamentos especiais devido à ocorrência de reações adversas, toxicidade, comorbidades que impossibilitem o uso do esquema básico e resistências (BRASIL, 2016). É válido ressaltar que 3% dos casos pediátricos anuais apresentam o desenvolvimento da TB MDR e da TB XDR (JENKINS; YUEN, 2018). Por conta disso, há uma crescente preocupação em relação à tuberculose infantil e a resistência aos medicamentos de primeira linha (MIGLIORI; MANISSERO; SOTGIU, 2012).

O diagnóstico de TB MDR em crianças é ainda mais difícil, pois a baixa obtenção de bacilos em culturas, compromete o rendimento da microscopia, do esfregaço e o isolamento para testes de suscetibilidade (MIGLIORI; MANISSERO; SOTGIU, 2012). Alguns fatores, como por exemplo, as dificuldades no diagnóstico, desenvolvimento de um estado latente e assintomático, utilização de tratamentos inadequados, entre outros fatores, prejudicam os avanços terapêuticos relacionados à TB MDR em crianças (HARAUSZ et al, 2017; JENKINS; YUEN, 2018; MELLADO PEÑA et al, 2018). É válido ressaltar que apenas 3-4% das crianças com TB MDR chegam a ser tratadas (JENKINS; YUEN, 2018). Estima-se que a realização de investigações de contato domiciliar em torno de pacientes adultos de TB MDR poderia encontrar doze vezes mais casos de TB MDR infantil do que os que estão sendo identificados atualmente (JENKINS; YUEN, 2018).

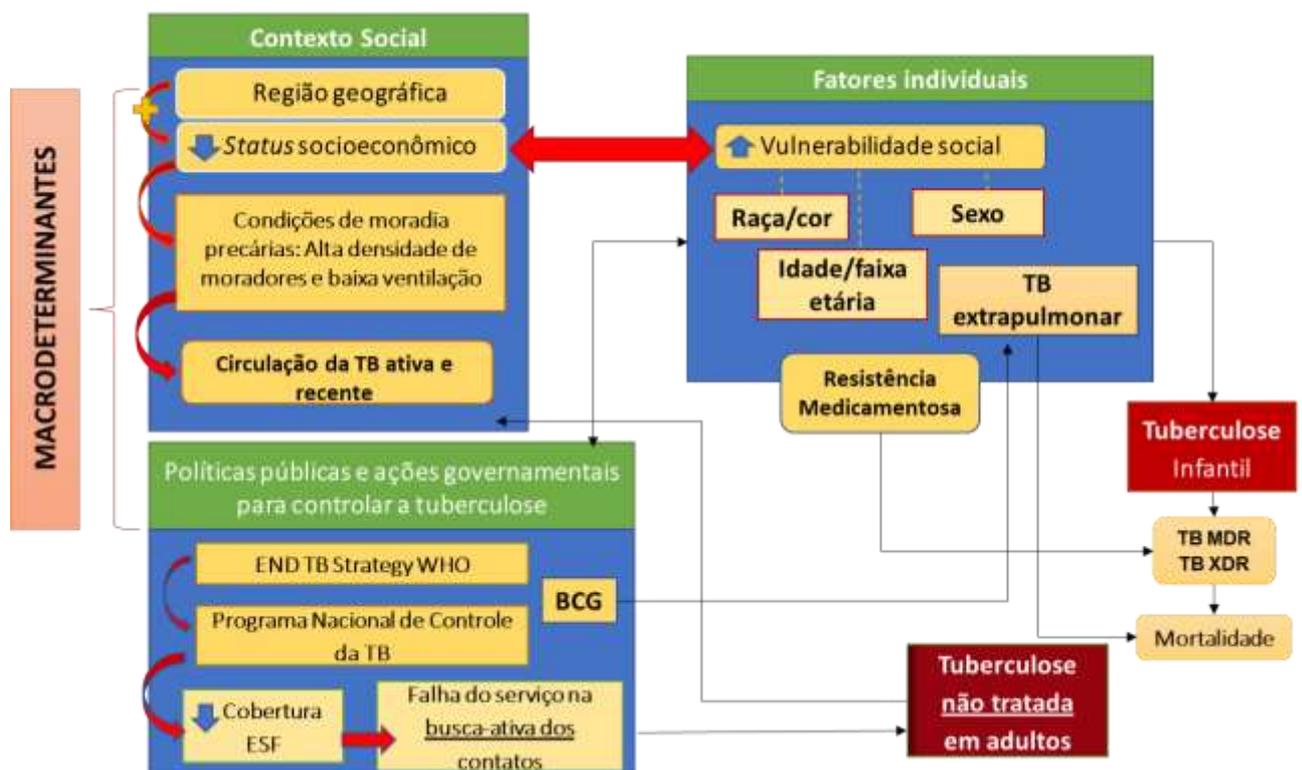
Em 2012, Ettehad e colaboradores fizeram uma revisão sistemática e metanálise que propiciou uma estimativa mais robusta sobre os resultados de tratamento de TB-MDR infantil no mundo. O desfecho primário foi o sucesso de

tratamento, considerando cura e conclusão do tratamento e como desfechos secundários mortalidade, falta de tratamento e efeitos adversos. Foram apresentadas maiores taxas de sucesso no tratamento TB-MDR pediátrica quando comparadas com as dos adultos. No entanto, uma proporção significativa de crianças apresentou efeitos adversos, o que indica que é necessário medicamentos mais específicos com formulações pediátricas (ETTEHAD et al, 2012).

4 MODELO TEÓRICO

4.1 Modelo teórico de Determinação Social- Tuberculose infantil

No que se refere aos fatores que favorecem a ocorrência da tuberculose em crianças, foi proposto um modelo teórico, que considera os níveis de determinação que atravessam o nível individual ao macrosocial, conforme proposto por Dahlgren e Whitehead (1999) e também com adaptações ao modelo proposto por Diderichsen e Hallqvist (1998) que enfatiza a estratificação social gerada pelo contexto social, que confere aos indivíduos posições sociais distintas, as quais por sua vez provocam diferenciais no processo saúde e doença (BUSS; PELLEGRINI FILHO, 2007).



Fonte: elaborado pela autora

Nesse modelo teórico, podemos visualizar uma relação entre os macrodeterminantes, como o contexto social e as políticas públicas direcionadas à tuberculose infantil e como esses macrodeterminantes se associam com fatores que são individuais, mas não do ponto de vista apenas biológicos, mas também, do ponto de vista social. Para Buss e Pellegrini Filho (2007) as diversas definições de determinantes sociais de saúde expressam o conceito de que as condições de vida e

trabalho dos indivíduos e de grupos da população estão relacionadas com sua situação de saúde (BUSS; PELLEGRINI FILHO, 2007).

Ao detalhar o modelo teórico, é possível inferir, em relação aos macrodeterminantes do contexto social que quanto menor o status socioeconômico, piores serão as condições de renda, escolaridade e moradia, o que pode levar os indivíduos a residirem em casas com alta densidade populacional, baixa ventilação e precárias condições de higiene. Esse contexto favorece a circulação e proliferação do Bacilo de Koch (ou *M. tuberculosis*), o que conseqüentemente leva à maior transmissão e ocorrência da tuberculose ativa e recente na comunidade. Em seguida temos como macrodeterminantes as políticas públicas e ações institucionais e/ou governamentais para controlar a tuberculose, como a estratégia End TB da OMS e no Brasil o Programa Nacional de controle da tuberculose, que está integrado na rede de serviços de saúde, sendo executado em conjunto pelas esferas federal, estadual e municipal (BRASIL, 2017a). Entretanto em contextos com baixa cobertura da Estratégia de Saúde da Família podem ocorrer lacunas na busca ativa nos contatos que se não forem devidamente diagnosticados e tratados podem contribuir para o aumento da transmissão ativa na comunidade infectando outras pessoas de seu convívio, inclusive as crianças.

A vulnerabilidade social, por sua vez, se relaciona a menor status socioeconômico, raça/cor, idade/faixa etária dos indivíduos (e quanto menor a faixa etária maior a vulnerabilidade) e com o sexo feminino. A relação desses fatores, com os determinantes de contexto e a carência de políticas públicas podem aumentar as chances de crianças adoecerem por tuberculose. Uma vez acometidas pela tuberculose essas crianças têm um risco de desenvolver uma resistência medicamentosa primária ou de adquirir uma cepa já resistente aos fármacos de primeira linha. Tais fatores podem levar a complicações e conseqüentemente aumento da mortalidade dessas crianças.

5 METODOLOGIA

Este projeto de tese contempla três artigos que empregam metodologias diferentes. Deste modo, serão apresentadas as descrições metodológicas de cada artigo separadamente.

5.1 Artigo 1

Este artigo corresponde ao objetivo específico 2.2.1: analisar os fatores associados aos desfechos de tratamento da tuberculose infantil considerando as disparidades relacionadas à sexo, raça/cor, faixa etária e região geográfica no período de 2008-2018.

5.1.1 Desenho do estudo

O delineamento proposto para este estudo é do tipo exploratório de corte transversal. Este tipo de investigação é capaz de produzir um "instantâneo" da situação de saúde de uma população ou comunidade, com base na avaliação individual do estado de saúde de cada um dos membros do grupo, daí produzindo indicadores globais de saúde para o grupo investigado (ALMEIDA FILHO; BARRETO, 2011).

5.1.2 População do estudo

A população deste estudo é composta por todos os casos de tuberculose confirmados em crianças e adolescentes menores de 15 anos. Define-se como caso confirmado de tuberculose todo aquele que foi confirmado pelos seguintes critérios: laboratorial - que, independentemente da forma clínica, apresenta pelo menos uma amostra positiva de baciloscopia, de teste rápido molecular ou de cultura para tuberculose; e clínico - todo caso suspeito que não atendeu ao critério de confirmação laboratorial, mas apresentou resultados de exames de imagem ou histológicos sugestivos para tuberculose.

5.1.3 Fonte dos dados

Essa é uma pesquisa com dados secundários provenientes do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Cujo período compreende os anos de 2008 a 2018. O SINAN é um instrumento relevante para auxiliar o planejamento da saúde, definir prioridades de intervenção, além de permitir que seja avaliado o impacto

das intervenções. O sistema é alimentado, principalmente, pela notificação e investigação de casos de doenças e agravos que constam da lista nacional de doenças de notificação compulsória. Através da utilização do SINAN é possível a realização do diagnóstico dinâmico da ocorrência de um evento na população, podendo fornecer subsídios para explicações causais dos agravos de notificação compulsória, além de vir a indicar riscos aos quais as pessoas estão sujeitas, contribuindo assim, para a identificação da realidade epidemiológica de determinada área geográfica (BRASIL, 2017b). A solicitação dos dados foi realizada através do Sistema Eletrônico do Serviço de Informações ao Cidadão (e-sic) sob o protocolo nº 25820.003957/2020-37.

5.1.4 Definição das variáveis

Variável	Categorias
Dependente:	
Desfecho do tratamento	Categorias: cura; abandono; óbito por TB; óbito por outras causas; transferência; mudança de diagnóstico; TB- DR. OBS: para a análise de regressão logística a variável será categorizada em “cura” e “não cura/outros desfechos”
Independentes:	
raça/cor	Branco; pardos; pretos; amarelos; indígenas; sem informação
Sexo	Feminino; masculino
Idade (faixa etária)	<1; 1-4; 5-9; 10-14
Tipo de entrada	Caso Novo; Recidiva; Reingresso após Abandono; Não Sabe; Transferência; Pós-óbito
Forma clínica	Pulmonar; Extrapulmonar; Pulmonar + Extrapulmonar
HIV- Realização do teste sorológico	Positivo; Negativo; em andamento; Não realizado

(Objetiva avaliar a coinfeção pelo HIV e não a oferta do teste aos pacientes de TB)	
HIV/Aids- Agravo	Sim; Não; Ignorado
Região geográfica	Norte; Nordeste; Centro-oeste; Sudeste; Sul

5.1.5 Análise estatística

A descrição das variáveis será caracterizada através de análise de frequências. A fim de analisar os fatores associados ao desfecho de tratamento serão realizados modelos de regressão logística multivariados. O modelo de regressão logística é um tipo particular de modelo matemático não linear onde a variável dependente é qualitativa e expressa por duas ou mais categorias, ou seja, admite dois ou mais resultados. Entretanto para este estudo, será considerada a situação em que a variável resposta possui apenas duas categorias, ou seja, natureza binária ou dicotômica (ALMEIDA FILHO; BARRETO, 2011).

A análise multivariada será feita através do procedimento *stepwise backward* com cálculo de *Odds Ratio* (OR) e respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%). Serão incluídas todas as variáveis clínica e intuitivamente relevantes no modelo, independentemente da significância estatística. Em seguida será utilizada uma estratégia de seleção *backward*, onde todas as variáveis pré-selecionados são colocadas no modelo e retiradas uma a uma, novamente com base em critérios de significância e de bondade do ajuste do modelo. As variáveis não-estatisticamente significantes serão retiradas dos modelos uma por vez e a cada retirada serão avaliados a qualidade de ajuste dos modelos através do teste da razão de verossimilhança e dos valores dos critérios *Akaike Information Criterion* (AIC) e *Bayesian Information Criterion* (BIC). A análise dos dados será realizada através de testes estatísticos no programa STATA versão 15.0 para Windows.

5.2 Artigo 2

Este artigo é referente ao objetivo 2.2.2: caracterizar e comparar entre menores de 15 anos e adolescentes até 19 anos os fatores associados à tuberculose resistente à medicamentos no período de 2008-2018.

5.2.1 Desenho

Para este estudo pretendemos fazer um estudo exploratório de corte transversal, assim como no primeiro artigo. No estudo de corte transversal as informações sobre exposição e desfecho são coletadas simultaneamente em um ponto específico de tempo. Deste modo, é possível examinar associações entre o desfecho de interesse e as exposições (passadas ou presentes) (ALMEIDA FILHO; BARRETO, 2011)

5.2.2 População do estudo

A população deste estudo é composta por todos os casos de tuberculose resistente à medicamentos ou drogarresistente (TB DR) confirmados em crianças e adolescentes até 19 anos.

5.2.3 Fonte dos dados

Toda pessoa com TB confirmada deve ser notificada no SINAN. Em situações nas quais se faz necessário tratamento com esquema especial, é recomendado que o caso seja encerrado no SINAN como mudança de esquema, falência ou TB DR, e notificado no Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITE-TB). A solicitação dos dados foi realizada através do Sistema Eletrônico do Serviço de Informações ao Cidadão (e-sic) sob o protocolo nº 25820.003957/2020-37.

5.2.4 Definição das Variáveis

Variáveis	Categorias
Idade (faixa etária)	>15; 15-19
Desfecho do tratamento	Cura; Abandono; abandono primário; Em tratamento; tratamento completo; Falência; mudança de esquema; mudança no padrão de resistência; Mudança de diagnóstico; transferência para outra unidade; outros; Óbito; Óbito por outras causas
raça/cor	Brancos; pardos; pretos; amarelos; indígenas; sem informação

Sexo	Feminino; masculino
Tipo de entrada	Caso novo; Recidiva; após abandono; falência; mudança de esquema; mudança no padrão de resistência; outros.
Forma clínica	Pulmonar; Extrapulmonar; Pulmonar + Extrapulmonar
HIV- Realização do teste sorológico (Objetiva avaliar a coinfeção pelo HIV e não a oferta do teste aos pacientes de TB).	Positivo; Negativo; Não realizado
Contato de algum caso de tuberculose	Sim; Não
Padrão de resistência inicial	Multirresistência; Resistência extensiva; Resistência à Rifampicina
Tipo de Resistência	Primária; Adquirida; Não se Aplica
Região geográfica	Norte; Nordeste; Centro-oeste; Sudeste; Sul

5.2.5 Análise dos dados

A descrição das variáveis será caracterizada através de análise de frequências. A fim de comparar os dois grupos etários de acordo com as variáveis de interesse serão realizados os testes não paramétricos de Qui-quadrado e Fisher. Tais testes permitem a comparação da proporção de ocorrência de um evento de interesse em dois grupos (ALMEIDA FILHO; BARRETO, 2011). A significância será avaliada através do p-valor $>0,05$. A análise dos dados será realizada no programa STATA versão 15.0 para Windows.

5.3 Artigo 3

Este artigo é referente ao objetivo 2.2.3: analisar os fatores sociodemográficos associados à tuberculose infantil na coorte de 100 milhões de brasileiros no período de 2008-2018.

5.3.1 Desenho

Trata-se de um estudo de coorte. Em geral, os estudos de coorte são conduzidos para avaliar as associações de várias covariáveis em um tempo dado e desfechos de interesse, em que a data do evento é anotada para cada indivíduo (ALMEIDA FILHO; BARRETO, 2011).

5.3.2 População do estudo

A população incluiu todas as pessoas menores de 15 anos da coorte. Para calcular a incidência de tuberculose entre os menores de 15 anos cadastrados na coorte serão considerados apenas os casos novos de tuberculose notificados no SINAN entre os membros da coorte de 100 milhões de brasileiros no período de 2008-2018.

5.3.4 Fonte dos dados

Os dados da coorte são provenientes do Cadastro Único para Programas Sociais (CadÚnico) e posterior *linkage* com os dados de tuberculose registrados obrigatoriamente no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN-TB). Os membros da coorte serão excluídos se tiverem o diagnóstico de tuberculose antes do registro no CadÚnico, se pertencerem a unidades familiares sem um membro com 15 anos ou mais (ou seja, filhos registros separadamente de suas famílias), se tiverem menos de 1 dia de acompanhamento, ou sejam um caso recorrente de tuberculose. Em cada unidade familiar, o membro mais velho será designado chefe da família. Os dados são armazenados pelo Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para Saúde (CIDACS) na Fundação Oswaldo Cruz (Salvador, Brasil). Para esta investigação, serão extraídos um conjunto de dados não identificados.

5.3.4 Análise dos dados

O desfecho primário deste estudo será a incidência de casos diagnosticados e registrados de tuberculose. Indivíduos com dados faltantes nas covariáveis serão excluídos dos modelos hierárquicos. Com base nas variáveis descritas acima serão construídos modelos hierárquicos a fim de investigar os determinantes sociais da

tuberculose infantil no Brasil. Para isso, os indicadores sociais serão agrupados em três blocos, representando variáveis distais, intermediárias e proximais. Variáveis distais relacionados a fatores geográficos e incluíram região geográfica e a localização da casa da família (área urbana ou rural). O bloco intermediário (contexto social) as variáveis estão relacionadas à posição socioeconômica na comunidade e incluirão renda familiar *per capita*, nível de escolaridade e o *status* de emprego do chefe de família. E no bloco proximal variáveis do contexto social individual e variáveis proximais relacionadas às condições da família raça ou etnia autodeclaradas, sexo do chefe de família, material de construção da casa, tipo de abastecimento de água, saneamento, eletricidade, destino do descarte de resíduos e densidade do domicílio (ou seja, número de indivíduos por quarto). Faixa etária e sexo serão considerados fatores de confusão.

5.3.5 Variáveis

Variável	Categorias
Desfecho primário:	
Incidência de tuberculose em menores de 15 anos na coorte de 100 milhões de brasileiros	NA
Bloco Distal	
Região geográfica de moradia	Norte; Nordeste; Centro-oeste; Sudeste; Sul
Zona de moradia	Urbana; Rural
Bloco intermediário (contexto social)	
Status socioeconômico	renda familiar <i>per capita</i> em salários mínimos ($\geq 0,25$; $0-0,24$; 0)
nível de escolaridade do chefe de família	Ensino médio ou superior completos (>9 anos de estudo); Ensino fundamental completo (4-9 anos de estudo); Ensino fundamental incompleto (<4 anos de estudo); Sem estudo
<i>status</i> de emprego do chefe de	Empregado; Desempregado

família	porém estudando; Desempregado
Bloco proximal: Contexto social individual e variáveis proximais relacionadas às condições da família	
raça/cor	Branco; pardos; pretos; amarelos; indígenas; sem informação
Sexo do chefe de família	Feminino; masculino
material de construção da casa	Alvenaria; Taipa, madeira ou outro
abastecimento de água	Rede pública; Poço, nascente ou cisterna
saneamento	Rede pública; Fossa séptica; Fossa rudimentar; Vala ou outro
eletricidade	Medidor próprio; Medidor coletivo, gás, outro
destino do descarte de resíduos	Coleta pública; queimado, enterrado ou outro
densidade do domicílio (ou seja, número de indivíduos por quarto).	0-0,9; 1,0-1,49; $\geq 1,50$
Fatores de confusão	
Idade (faixa etária)	<1; 1-4; 5-9; 10-14
Sexo do indivíduo	Feminino; masculino

Para a análise dos resultados primários, serão realizados modelos de regressão de Poisson com variância robusta e considerando o agrupamento (ou seja, contabilizando o agrupamento familiar de covariáveis) para estimar as taxas de incidência ajustadas (IRRs) da tuberculose. O modelo de regressão de Poisson é uma técnica que permite o ajuste de modelos na qual a variável dependente representa contagem. No contexto biomédico, são amplamente utilizados para investigar a incidência de doenças em indivíduos expostos e não expostos em estudos prospectivos observacionais (ALMEIDA FILHO; BARRETO, 2011).

A fim de atender ao objetivo desse artigo serão criados três modelos hierárquicos ajustados de incidência de tuberculose. Todas as variáveis associadas à IRR da tuberculose com um limiar de significância de valor p menor que 0,10 serão

incluídas no próximo modelo. As análises serão realizadas utilizando STATA, versão 15.0.

5.4 Aspectos Éticos

Nenhuma informação de identificação pessoal será incluída nos conjuntos de dados usados para análise. Não obstante, todos os procedimentos que envolvem pesquisa com seres humanos serão respeitados, conforme preconizado na resolução 466/12 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa.

Esse projeto de tese passará por apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia após a qualificação, conforme protocolo da instituição. Entretanto, ressalta-se que o projeto da coorte de 100 já conta com a aprovação em comitês de ética em pesquisa nacionais e internacionais (Este estudo foi aprovado por três comitês de ética em pesquisa: Universidade de Brasília (UnB) sob o protocolo n ° 1.822.125), Instituto Gonçalo Moniz/FIOCRUZ sob o protocolo n° 1.612.302) e Comitê de Pesquisa da London School of Hygiene and Tropical Medicine sob o protocolo n ° 10580-1.

Os dados são armazenados de forma segura e apenas têm acesso aos dados as pessoas envolvidas com a pesquisa e vinculadas ao grupo de pesquisa. Além disso, todos os dados incluídos, referentes à coorte de 100 milhões de brasileiros são armazenados em servidores protegidos dentro do CIDACS com restrições de acesso estritas.

5.4.1 Riscos

O principal risco envolvendo pesquisa com dados secundários consiste na divulgação de informações que permitam a identificação dos participantes. No entanto, os pesquisadores se comprometem a mantê-las em absoluto sigilo, garantindo a esses indivíduos o direito à privacidade. Todos os dados analisados serão única e exclusivamente destinados para fins de publicações científicas. Para minimizar este risco todos os cuidados quanto ao armazenamento e acesso seguro aos dados serão tomados. Todos os dados referentes a este trabalho foram recebidos desidentificados pelo SINAN e SITE TB. O dados que ainda iremos receber, como a atualização do SINAN e SITE TB para o ano de 2018, bem como os dados da coorte de 100 milhões de brasileiros serão recebidos já desidentificados. Garantimos

também que nenhuma pessoa externa ao grupo de pesquisa, em hipótese alguma terá acesso às informações.

5.4.2 Benefícios

Esta pesquisa visa ampliar a compreensão dos determinantes sociais e das desigualdades sociodemográficas na tuberculose infantil. Bem como contribuir com o conhecimento sobre os fatores associados à ocorrência da tuberculose infantil e da resistência medicamentosa primária ou adquirida em crianças e adolescentes.

A compreensão a cerca das desigualdades e determinantes sociais pode contribuir com a (re)formulação de políticas públicas a fim de beneficiar a sociedade, seja no que se refere à novas estratégias de prevenção até o controle efetivo da doença.

Também se pretende com esta pesquisa contribuir com a literatura científica nacional e internacional a cerca da tuberculose infantil, dando visibilidade ao grupo etário das crianças e adolescentes o que já é preconizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), uma vez que a maioria das pesquisas sobre tuberculose contempla apenas os adultos.

6 RESULTADOS PRELIMINARES

Nessa sessão estão apresentados os resultados preliminares referentes aos artigos 1 e 2.

6.1 Resultados preliminares do artigo 1- Fatores associados aos desfechos de tratamento da tuberculose em menores de 15 anos no Brasil.

Tabela 1- Descrição das variáveis sociodemográficas dos casos de tuberculose em menores de 15 anos no período de 2008-2017, Brasil.

Variável	n	%
Sexo		
Feminino	10.924	48,2
Masculino	11.760	51,8
Raça/cor		
Branca	5.981	27,0
Preta	2.558	11,5
Amarela	171	0,8
Parda	10.846	49,0
Indígena	1.227	5,5
Ignorado	1.371	6,2
Tipo de entrada/tratamento		
Caso novo	20.314	89,6
Recidiva	508	2,2
Reingresso após abandono	607	2,7
Não sabe	92	0,4
Transferência	1.156	5,0
Pós- óbito	6	0,1
Forma clínica		
Pulmonar	15.936	70,3
Extrapulmonar	5.683	25,1
Pulmonar + extrapulmonar	1.062	4,7
Situação de encerramento		
Cura	16.696	76,6
Abandono	1.550	7,1
Óbito por TB	350	1,6
Óbito por outras causas	379	1,7
Transferência	2.038	9,3
Mudança de diagnóstico	679	3,1
TB DR	52	0,2
Mudança de esquema	14	0,1
Falência	6	0,1
Abandono primário	24	0,2

AIDS

Sim	944	4,3
Não	17.409	78,7
Ignorado	3.775	17,0

HIV

Positivo	1.027	4,5
Negativo	9.547	42,2
Em andamento	1.074	4,7
Não realizado	10.990	48,6

Tratamento supervisionado

Sim	9.093	47,8
Não	8,860	46,6
Ignorado	1,053	5,4

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)

|

6.2 Resultados preliminares do artigo 2 – Tuberculose drogarresistente em crianças e adolescentes no Brasil

Tabela 2- Tuberculose drogarresistente em menores de 15 anos e adolescentes entre 15 a 19 anos com, 2008-2017, Brasil.

Variáveis	>15	15-19	p-valor
	n (%)	n (%)	
Sexo			0,005*
Feminino	18 (75,0)	146 (45,2)	
Masculino	6 (25,0)	177 (54,8)	
Raça/cor			0,024**
Branco	9 (37,5)	124 (38,4)	
Pardos	8 (33,3)	138 (42,7)	
Pretos	5 (20,8)	59 (18,3)	
Indígenas	0	1 (0,3)	
Amarelos/asiáticos	2 (8,3%)	0	
Sem identificação	0	1 (0,3)	
Forma clínica			0,000**
Pulmonar	14 (58,3)	314(97,2)	
Extrapulmonar	6 (25,0)	3(0,9)	
Ambos	4(16,7)	6(1,9)	
Situação de encerramento			0,055**
Cura	10(41,7)	97(30,0)	
Abandono + abandono primário	1(4,2)	97(23,8)	
Em tratamento + tratamento completo	9(37,6)	89 (27,5)	
Falência + mudança de esquema + mudança no padrão de resistência	1(4,2)	42(13,0)	
Mudança de diagnóstico + transferência para outra unidade + outros	0 (0,0)	2(0,6)	
Óbito	2(8,3)	12(3,7)	
óbito por outras causas	1(4,2)	4(1,6)	
Contato de TB***			0,000*
Sim	18(75,0)	306(94,7)	
Não	6(25,0)	17(5,3)	
HIV			0,878**
Positivo	1(4,2)	11 (3,4)	
Negativo	21(87,5)	286(88,5)	
Não Realizado	2(8,3)	26(8,1)	
Padrão de resistência inicial			0,214**
Multirresistência	20(83,3)	211(65,3)	

Resistência extensiva	0(0,0)	13(4,0)	
Resistência à Rifampicina	4(16,7)	99(30,7)	
Tipo de Resistência			0,702**
Primária	12(50,0)	148(46,0)	
Adquirida	12(50,0)	174(54,0)	
Tipo de Entrada			0,551**
Caso novo	22 (91,7)	276(85,5)	
Recidiva, após abandono, falência, mudança de esquema, mudança no padrão de resistência, outros	2(8,3)	47(14,5)	
Total	24	323	

*Qui-quadrado

**Teste exato de Fisher

***Indica se o indivíduo em tratamento de TB em situação especial, tem contato com pessoa diagnosticada com TB.

Fonte: Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB).

8 ORÇAMENTO

ORÇAMENTO DETALHADO DO PROJETO			
1. RECURSOS MATERIAIS			
1.1 MATERIAL PERMANENTE:			
Descrição do Material	Quantidade	Valor (unidade - em reais)	Total R\$
Notebook	1	3.200,00	3.200,00
Subtotal	1	3.200,00	3.200,00
1.2 MATERIAL DE CONSUMO:			
Descrição do Material	Quantidade	Valor (unidade - em reais)	Total R\$
Resma de papel ofício A4	4	25,00	100,00
Pastas	5	3,00	15,00
Subtotal	9	17,00	115,00
2. SERVIÇOS:			
Descrição do Material	Quantidade	Valor (unidade - em reais)	Total R\$
Impressões	600	0,30	180,00
Encadernação capa dura	5	50,00	150,00
Subtotal	605	50,30	330,00
Total de gastos			3645,00

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA FILHO, N.; BARRETO, ML. *Epidemiologia & saúde: fundamentos, métodos e aplicações*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.
- ALVES, R.; SAAR, S.; SANT'ANNA, C. The Main Questions of Pediatricians About Children and Adolescents with Tuberculosis. *Residência Pediátrica*, v. 8, n. 1, p. 27–37, 2018.
- AMARANTE, J. M.; COSTA, V. L. A. A tuberculose nas comunidades indígenas brasileiras na virada do século. *Boletim de Pneumologia Sanitária*, v. 8, n. 2, p. 5–12, 2000. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-460X2000000200002&lng=pt&nrm=iso&tlng=>. Acesso em: 5 out. 2020.
- ANDERSEN, P.; WOODWORTH, J. S. Tuberculosis vaccines - rethinking the current paradigm. *Trends in Immunology*, v. 35, n. 8, p. 387–395, 2014.
- ANDERSON *et al.* Transmission of multidrug-resistant tuberculosis in the UK: a cross-sectional molecular and epidemiological study of clustering and contact tracing. *The Lancet. Infectious diseases*, v.14, n.5, p.406-15, 2014.
- BARBERIS, I. *et al.* The history of tuberculosis: From the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, v. 58, n. 1, p. E9–E12, 2017.
- BASTA, P.C. *et al.* Epidemiologic aspects of tuberculosis in the Suruí Indians, Brazilian Amazon | Aspectos epidemiológicos da tuberculose na população indígena Suruí, Amazônia, Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 37, n. 4, p. 338–342, 2004.
- BASTA, P. C. *et al.* Social inequalities and tuberculosis: An analysis by race/color in Mato Grosso do Sul, Brazil. *Revista de Saúde Pública*, v. 47, n. 5, p. 854–864, 2013.
- BASU ROY, R. *et al.* Why the Convention on the Rights of the Child must become a guiding framework for the realization of the rights of children affected by tuberculosis. *BMC Int Health Hum Rights*, v.16, n.32, p.1-15, 2016.
- BASU ROY, R. *et al.* Tuberculosis susceptibility and protection in children. *The Lancet Infectious Diseases*, v.19, p. e96–108, 2019.
- BERTOLOZZI, M. R. *et al.* A ocorrência da tuberculose e sua relação com as desigualdades sociais: Estudo de revisão Integrativa na Base PubMed. *Esc. Anna Nery*, v. 24, n. 1, p.e20180367, 2020.
- BLOCH, A. B.; SNIDER, D. E. How much tuberculosis in children must we accept? *American Journal of Public Health*, v. 76, n. 1, p. 14–15, 1986.
- BORTOLINI, M. C. *et al.* Y-chromosome evidence for differing ancient demographic histories in the Americas. *American Journal of Human Genetics*, v. 73, n. 3, p. 524–

539, 2003.

BRASIL, Ministério da Saúde. *Informações de Saúde (TABNET)- informações Epidemiológicas e Morbidade*. Brasília (DF): Ministério da saúde, 2020. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&id=31009407>>. Acesso em: 15 de set. de 2020.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Manual de para o Controle da Tuberculose*. Brasília (DF): Ministério da saúde, 364 p. 2019. Disponível em: <https://www.telelab.aids.gov.br/index.php/biblioteca-telelab/item/download/172_d411f15deeb01f23d9a556619ae965c9>. Acesso em: 15 de ago. de 2019.

BRASIL, Ministério da Saúde. *Boletim Epidemiológico Especial- Tuberculose. Proceedings of the 20th USENIX Security Symposium*. Brasília (DF): Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/24/Boletim-tuberculose-2020-marcas--1-.pdf>>. Acesso em: 15 de ago. de 2020.

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

BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017. *Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde*. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2017b.

BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 992, de 13 de maio de 2009. *Política Nacional de Saúde Integral da População Negra*. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL, Ministério do Desenvolvimento social e combate à fome. Pesquisa Nacional sobre a População em Situação de Rua. 2008. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/agosto/14/sumario-executivo-pop-rua.pdf>>. Acesso em: 12 de out. de 2019.

BRASIL, Presidência da República. Decreto nº 65.810, de 8 de dezembro de 1969. *Promulga a Convenção Internacional sobre a Eliminação de todas as Formas de Discriminação Racial*. Brasília (DF): Presidência da República, 1969.

BRASIL, Presidência da República. Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990. *Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências*. Brasília (DF): Presidência da República, 1990.

BUSS, P. M.; PELLEGRINI FILHO, A. A saúde e seus determinantes sociais. *Physis*, v. 17, n. 1, p. 77-93, 2007.

CARAPAU, J. Tuberculose Infantil e Multirresistência. *Acta Pediatr. Port*, v.27, n.6,

p.841-44, 1996.

CARVALHO, A. C. C. *et al.* Epidemiological aspects, clinical manifestations, and prevention of pediatric tuberculosis from the perspective of the End TB Strategy. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 44, n. 2, p. 134–144, abr. 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132018000200134&lng=en&tlng=en>. Acesso em: 30 agosto 2019.

CASTRO, D. B. *et al.* Tuberculosis incidence inequalities and its social determinants in Manaus from 2007 to 2016. *International Journal for Equity in Health*, v. 17, n. 1, p. 1–10, 2018.

CEBRID. Centro Brasileiro de Informações Sobre Drogas Psicotrópicas. *Levantamento nacional sobre o uso de drogas entre crianças e adolescentes em situação de rua nas 27 capitais brasileiras, 2003*, São Paulo (SP): Secretaria Nacional Antidrogas, 2004.

CHIAVEGATTO FILHO, A. D. P.; LAURENTI, R. Disparidades étnico-raciais em saúde autoavaliada: análise multinível de 2.697 indivíduos residentes em 145 municípios brasileiros. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 29, n. 8, p. 1572–1582, ago. 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2013000800010&lng=pt&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 16 jul. 2020.

CHURCHYARD, G. *et al.* What We Know about Tuberculosis Transmission: An Overview. *Journal of Infectious Diseases*, v. 216, n. Suppl 6, p. S629–S635, 2017.

COIMBRA, Carlos E.A. *et al.* The First National Survey of Indigenous People's Health and Nutrition in Brazil: Rationale, methodology, and overview of results. *BMC Public Health*, v. 13, n. 1, p. 1–19, 2013.

COMAS, I. *et al.* Mycobacterium tuberculosis with modern humans. *Nature Genetics*, v. 45, n. 10, p. 1176–1182, 2014.

COWGER, T. L.; WORTHAM, J. M.; BURTON, D.C. Epidemiology of tuberculosis among children and adolescents in the USA, 2007–17: an analysis of national surveillance data. *The Lancet Public Health*, v. 4, n. 10, p. e506–e516, 2019. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667\(19\)30134-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667(19)30134-3)>. Acesso em 05 de mar. de 2020.

DEUN, A.V. *et al.* Mycobacterium tuberculosis strains with highly discordant rifampin susceptibility test results. *Journal of clinical microbiology*, v.47, n.11, p.3501-6, 2009.

DUARTE, R. *et al.* Tuberculosis, social determinants and co-morbidities (including HIV). *Pulmonology*, v. 24, n. 2, p. 115–119, 2018.

DYE, C. *et al.* Trends in tuberculosis incidence and their determinants in 134 countries. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 87, n. 9, p. 683–691, 2009.

ESPOSITO, Susanna; TAGLIABUE, Claudia; BOSIS, Samantha. Tuberculosis in children. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, v. 5, n. 1,

2013.

ETTEHAD, D. *et al.* Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, v.12, n.6, p.449-456, 2012.

GLAZIOU, P.; FLOYD, K.; RAVIGLIONE, M. Global Epidemiology of Tuberculosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 39, n.3, p. 271-285, 2018.

GONÇALVES, R. M; DOMINGOS, I.M. População ribeirinha no Amazonas e a desigualdade no acesso à saúde. *Revista de Estudos Constitucionais, Hermenêutica e Teoria do Direito (RECHTD)*, v. 11, n. 1, p. 99–108, 2019.

GOUGH, A.; KAUFMAN, G. Pulmonary tuberculosis: clinical features and patient management. *Nurs Stand*, v. 25, n. 47, 2011.

HENRIQUES, R. *Texto para Discussão Nº 807- Desigualdade Racial no Brasil: evolução das Condições de vida na década de 90*. Rio de Janeiro: Instituto de Pesquisa Econômica e Aplicada, 2001.

HARAUSZ, E. *et al.* New and Repurposed Drugs for Pediatric Multidrug-Resistant Tuberculosis. Practice-based Recommendations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v.195, n.10, p.1300-10, 2017.

HARLING, G. *et al.* Determinants of tuberculosis transmission and treatment abandonment in Fortaleza, Brazil. *BMC public health* v. 17, n. 508. p.1-10, 2017.

HERTTING, O.; SHINGADIA, D. Childhood TB: When to think of it and what to do when you do. *Journal of Infection*, v. 68, n. SUPPL1, p. S151–S154, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2013.09.025>>. Acesso em: 30 de jun. de 2019.

HONE, T. *et al.* Association between expansion of primary healthcare and racial inequalities in mortality amenable to primary care in Brazil: A national longitudinal analysis. *PLoS Med*, v.14, n.5, p. e1002306, 2017.

JENKINS, H. *et al.* Mortality among children diagnosed with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, v. 17, n. 3, p.285-295, 2017.

JENKINS, H.; YUEN, C. The burden of multidrug-resistant tuberculosis in children. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, v. 22, n.5, p. S3-S6, 2018.

KOCH, A.; MIZRAHI, V. Mycobacterium tuberculosis. *Trends in Microbiology*, v. 26, n. 6, p. 555–556, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.02.012>>. Acesso em: 14 de set. de 2019.

LAMB, G.; STARKE, J.R. Tuberculosis in infants and children. *Microbiol Spectrum*, v. 5, n. 2, p. TNMI7- 0037–2016, 2017.

LÖNNROTH, K. *et al.* Drivers of tuberculosis epidemics: The role of risk factors and

social determinants. *Social Science & Medicine*, v. 68, n. 12, p. 2240–2246, 1 jun. de 2009. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0277953609002111?via%3Dihub>>. Acesso em: 16 mar. 2020.

MACDONALD, E. M.; IZZO, A. A. Tuberculosis Vaccine Development — Its History and Future Directions. *Tuberculosis - Expanding Knowledge*, 2015.

MACIEL, M. S. *et al.* A história da tuberculose no Brasil: os muitos tons (de cinza) da miséria *. *Revista Brasileira de Clínica Médica*, v. 10, n. 3, p. 226–230, 2012.

MARIANO, C. M. Emenda constitucional 95/2016 e o teto dos gastos públicos: Brasil de volta ao estado de exceção econômico e ao capitalismo do desastre. *Rev. Investig. Const.*, v. 4, n. 1, p. 259-281, 2017.

MBEMBE, A. Necropolítica. São Paulo: n.1 edições; 2018.

MELLADO PEÑA, M.J. *et al.* Tuberculosis treatment for children: An update. *Anales de Pediatría*, v. 88, n. 1, p. 52.e1-52.e12, 2018.

MUKHERJEE, A.; LODHA, R.; KABRA, S.K. Current therapies for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children in India. *Expert Opin Pharmacother*, v.18, n.15, p. 1595-1606, 2017.

MUNAYCO, C. V. *et al.* Determinantes sociais e desigualdades na incidência da tuberculose na América Latina e no Caribe. *Rev Panam Salud Pública*, v. 2012, n. 1, p. 1–10, 2016.

NATAL, S. Tuberculose na criança. *Bol. Pneumol. Sanit.*, v. 8, n. 2, p. 1–5, 2000. Disponível em: <<http://scielo.iec.gov.br/pdf/bps/v8n2/v8n2a04.pdf>>. Acesso em: 4 fev. 2019.

NELSON, L. J.; WELLS, C. D. Global epidemiology of childhood tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, v. 8, n. 5, p. 636–647, 2004.

RABAHI, M.F. *et al.* Tratamento da tuberculose. *J Bras Pneumol.*, v.43, n.5, p.478-486, 2017.

REUTER, A.; HUGHES, J.; FURIN, J. Challenges and controversies in childhood tuberculosis. *The Lancet*, v. 394, n. 10202, p. 967–978, 2019. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32045-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32045-8)>. Acesso em 15 de set. de 2019.

ROMERO-SANDOVAL, N. C. *et al.* Pulmonary tuberculosis in an indigenous community in the mountains of Ecuador. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, v. 11, n. 5, p. 550–555, 2007.

SAN PEDRO, A.; OLIVEIRA, R. M. Tuberculose e indicadores socioeconômicos: revisão sistemática da literatura. *Revista Panamericana de Salud Pública*, v. 33, n. 4, p. 294–301, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-

49892013000400009&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 21 jan. 2020.

SANT'ANNA, C. C. *et al.* Diagnóstico e terapêutica da tuberculose infantil: uma visão atualizada de um antigo problema. *J. Pediatr.*, v. 78, supl. 2, p. 205-214, 2002.

SANT'ANNA, C. C. Diagnóstico da tuberculose na infância e na adolescência. *Pulmão RJ*, v. 21, n. 1, p. 60–64, 2012. Disponível em: <http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/2012/n_01/14.pdf%0Ahttp://www.sopterj.com.br/profissionais/_revista/2012/n_01/14.pdf>. Acesso em 10 de abr. de 2020.

SBMT, Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Tuberculose em crianças: novo medicamento deve simplificar e facilitar o tratamento. Publicado em 2 de outubro de 2019. Disponível em: <<https://www.sbmt.org.br/portal/tuberculosis-in-children-new-drug-should-simplify-and-facilitate-treatment/>>. Acesso em 14 de out. de 2020.

SILVA JR., J. B. Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 30, n. suppl 1, p. S57–S86, 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v30s1/a02v30s1.pdf>>. Acesso em: 11 de abr. de 2019.

STARKE, Jeffrey R. New concepts in childhood tuberculosis. *Current Opinion in Pediatrics*, v. 19, n. 3, p. 306–313, 2007.

STEAD W.W. *et al.* Racial differences in susceptibility to infection by mycobacterium tuberculosis. *the new england journal of medicine*, v. 322, n. 7, p. 422–427, 1990. Disponível em: <doi: 10.1056/NEJM199002153220702>. Acesso em 15 de maio de 2019.

TAHAN, Tony T.; GABARDO, Betina M.A.; ROSSONI, Andrea M.O. Tuberculosis in childhood and adolescence: a view from different perspectives. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)*, v. 96, p. 99–110, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jpdp.2019.11.002>>. Acesso em 10 de out. de 2020.

THEOPHILO, R. L.; RATTNER, D.; PEREIRA, E. L. The vulnerability of afro-brazilian women in perinatal care in the unified health system: Analysis of the active ombudsman survey. *Ciencia e Saude Coletiva*, v. 23, n. 11, p. 3505–3516, 2018.

TIEMERSMA, E.W. *et al.* Natural history of tuberculosis: Duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: A systematic review. *PLoS ONE*, v. 6, n. 4, 2011.

VIANA, P.V.S. *et al.* Tuberculose entre crianças e adolescentes indígenas no Brasil: fatores associados ao óbito e ao abandono do tratamento. *Cad. Saúde Pública*, v. 35, n. 3, p. 1–16, 2019.

REI, S.V.M. *Tuberculose multirresistente em idade pediátrica: diagnóstico e tratamento*. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina)- Faculdade de Medicina Lisboa, Universidade de Lisboa. Lisboa. 37p. 2017.

WHO, World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2019*. Geneva: World Health Organization; 2019. Disponível em: <https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/>. Acesso em 15 de jan. de 2020.

WHO, World Health Organization. *Roadmap for childhood tuberculosis*. Geneva: World Health Organization; 2013.

WHO, World Health Organization. *Global Health Estimates: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region 200-2016*. Geneva: World Health Organization; 2018.

ZELNER, J. L. *et al.* Age-specific risks of tuberculosis infection from household and community exposures and opportunities for interventions in a high-burden setting. *American Journal of Epidemiology*, v. 180, n. 8, p. 853–861, 2014.

ZOMBINI, E. V. *et al.* Clinical epidemiological profile of tuberculosis in childhood and adolescence. *Journal of Human Growth and Development*, v. 23, n. 1, p. 52–57, 2013. Disponível em: <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-12822013000100008&lng=pt&nrm=iso&tlng=>>. Acesso em: 21 maio 2019.

ANEXO A- FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE TUBERCULOSE

CRITÉRIO LABORATORIAL - é todo caso que, independentemente da forma clínica, apresenta pelo menos uma amostra positiva de baciloscopia, ou de cultura, ou de teste rápido molecular para tuberculose. CRITÉRIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO - é todo caso que não preenche o critério de confirmação laboratorial acima descrito, mas que recebeu o diagnóstico de tuberculose ativa. Essa definição leva em consideração dados clínico-epidemiológicos associados à avaliação de outros exames complementares (como os de imagem, histológicos, entre outros).		
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação 2 - Individual	
	2 Agravado/doença TUBERCULOSE <div style="float: right; text-align: right;"> Código (CID10) 3 Data da Notificação A 1 6 . 9 </div>	
	4 UF 5 Município de Notificação Código (IBGE)	
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora) Código 7 Data do Diagnóstico	
Notificação Individual	8 Nome do Paciente 9 Data de Nascimento 	
	10 (ou) Idade 11 Sexo M - Masculino <input type="checkbox"/> F - Feminino <input type="checkbox"/> I - Ignorado 12 Gestante <input type="checkbox"/> <div style="float: right; text-align: right;"> 13 Raça/Cor <input type="checkbox"/> 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9- Ignorado </div> 	
	14 Escolaridade <input type="checkbox"/> <small>0-Analfabeto 1-1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2-4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3-5ª à 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4-Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5-Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6-Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7-Educação superior incompleta 8-Educação superior completa 9-Ignorado 10- Não se aplica</small>	
	15 Número do Cartão SUS 16 Nome da mãe	
Dados de Residência	17 UF 18 Município de Residência Código (IBGE) 19 Distrito	
	20 Bairro 21 Logradouro (rua, avenida,...) Código	
	22 Número 23 Complemento (apto., casa, ...) 24 Geo campo 1	
	25 Geo campo 2 26 Ponto de Referência 27 CEP	
	28 (DDD) Telefone 29 Zona 1 - Urbana 2 - Rural <input type="checkbox"/> 3 - Periurbana 9 - Ignorado 30 País (se residente fora do Brasil)	
	Dados Complementares do Caso	
	31 Nº do Prontuário 32 Tipo de Entrada 1 - Caso Novo 2 - Recidiva 3 - Reingresso Após Abandono 4 - Não Sabe 5 - Transferência 6 - Pós-óbito	
	33 Populações Especiais <input type="checkbox"/> População Privada de Liberdade <input type="checkbox"/> Profissional de Saúde <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/> População em Situação de Rua <input type="checkbox"/> Imigrante 34 Beneficiário de programa de transferência de renda do governo 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	
35 Forma 1 - Pulmonar 2 - Extrapulmonar 3 - Pulmonar + Extrapulmonar 36 Se Extrapulmonar 1 - Pleural 2 - Gang. Perif. 3 - Geniturinária 4 - Óssea 5 - Ocular 6 - Miliar 7 - Meningoencefálico 8 - Cutânea 9 - Laringea 10- Outra		
37 Doenças e Agravos Associados <input type="checkbox"/> Aids <input type="checkbox"/> Alcoolismo <input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Doença Mental 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/> Uso de Drogas Ilícitas <input type="checkbox"/> Tabagismo <input type="checkbox"/> Outras		
38 Baciloscopia de Escarro (diagnóstico) 1 - Positiva 2 - Negativa 3 - Não Realizada 4 - Não se aplica 39 Radiografia do Tórax 1 - Suspeito 2 - Normal 3 - Outra Patologia 4 - Não Realizado 40 HIV 1 - Positivo 3 - Em Andamento 2 - Negativo 4 - Não Realizado		
41 Terapia Antirretroviral Durante o Tratamento para a TB 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado 42 Histopatologia 1 - Baar Positivo 2 - Sugestivo de TB 3 - Não Sugestivo de TB 4 - Em Andamento 5 - Não Realizado		
43 Cultura 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Em Andamento 4 - Não Realizado 44 Teste Molecular Rápido TB (TMR-TB) 1 - Detectável sensível à Rifampicina 2 - Detectável Resistente à Rifampicina 3 - Não Detectável 4 - Inconclusivo 5 - Não Realizado 45 Teste de Sensibilidade 1 - Resistente somente à Isoniazida 2 - Resistente somente à Rifampicina 3 - Resistente à Isoniazida e Rifampicina 4 - Resistente a outras drogas de 1ª linha 5 - Sensível 6 - Em andamento 7 - Não realizado		
46 Data de Início do Tratamento Atual 47 Total de Contatos Identificados		
Município/Unidade de Saúde Cód. da Unid. de Saúde		
Nome Função Assinatura		
Tuberculose		

