



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE PEDIATRIA E PUERICULTURA MARTAGÃO GESTEIRA

CLAUDIA STELLA PEREIRA BATTAGLIA

USO DO GENE-XPRT ULTRA NO DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE
PULMONAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES.

Rio de Janeiro
Outubro, 2024

CLAUDIA STELLA PEREIRA BATTAGLIA

USO DO GENE-XPERT ULTRA NO DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE
PULMONAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES.

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Saúde
Materno-Infantil, Universidade Federal do Rio
de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do
título de Mestre em Saúde Materno Infantil.

Orientadoras: Maria de Fátima Bazhuni Pombo Sant'Anna, Rafaela Baroni Aurilio e Ana Alice
Ibiapina Amaral Parente.

Rio de Janeiro
Outubro, 2024

CIP - Catalogação na Publicação

B615 Battaglia, Claudia Stella Pereira
Uso do Gene-Xpert ultra no diagnóstico da
tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes. /
Claudia Stella Pereira Battaglia. -- Rio de
Janeiro, 2024.
63 f.

Orientadora: Maria de Fátima Bazhuni Pombo
Sant'Anna.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do
Rio de Janeiro, Instituto de Puericultura e
Pediatría Martagão Gesteira, Programa de Pós
Graduação em Saúde Materno-Infantil, 2024.

1. Tuberculose pulmonar. 2. Gene-Xpert Ultra. 3.
Diagnóstico. 4. Crianças. 5. Adolescentes. I.
Sant'Anna, Maria de Fátima Bazhuni Pombo, orient.
II. Título.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por todas as bênçãos e o amparo que me foram concedidos para que eu pudesse chegar até aqui.

Aos meus pais, Jaqueline e Cláudio, que incansável e incondicionalmente batalharam, com muito amor, para que hoje mais essa conquista fosse possível. Ao Coquinho, que há 12 anos preenche nossa casa na minha ausência.

Ao meu marido, Pedro, que me apoia em todos os momentos, mesmo nos mais difíceis, com amor, paciência e companheirismo. E ao Joey, que me lembra de sorrir nas horas em que eu mais preciso.

A toda minha família, que, de alguma forma, sempre com ternura, contribuiu para que eu permanecesse no propósito. Aos meus sogros, pais cariocas, Renato e Maria do Céu, pelo incentivo a todas as horas.

Às minhas orientadoras, mulheres brilhantes e exemplos, Rafa (Dra. Rafaela Aurílio), Fátima (Dra. Fátima Pombo) e Aninha (Dra. Ana Alice Parente), que me guiaram, conduziram e permitiram meu crescimento em todos os sentidos. Obrigada por acreditarem em mim, sempre.

Ao professor Clemax, exemplo de médico, professor e pessoa. Sua humildade nos ensina muito a cada dia. É uma honra ser sua aluna e conviver com o senhor. Se hoje amo ser professora, pesquisadora e pneumologista pediátrica é porque tive o privilégio de aprender com o melhor.

À família da pneumologia pediátrica do IPPMG, que, com muito amor, tornou esses anos mais leves e o aprendizado um prazer. A amizade de vocês é muito importante para mim. Michely e Lenita, obrigada pela parceria, ajuda e companheirismo.

A toda equipe do IPPMG, especialmente ao Edilson, pela ajuda incansável.

Ao professor Ronir Raggio, que, com muita gentileza e solicitude, contribuiu significativamente para que esta etapa fosse concluída.

Aos meus colegas de trabalho, do Rio e de Minas, que me ajudaram sempre que precisei.

Essa conquista só foi possível pelo apoio de cada um que cruzou meu caminho e permitiu que eu aprendesse, crescesse e superasse os desafios ao longo dessa jornada

"É justo que muito custe o que muito vale" – Santa Teresa d'Ávila.

RESUMO

BATTAGLIA, Claudia Stella Pereira. **Uso do Gene-Xpert ultra no diagnóstico da tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes.** Dissertação (Mestrado em Saúde Materno-infantil) - Instituto de Pediatria e Puericultura Martagão Gesteira, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

O diagnóstico bacteriológico da tuberculose (TB), na infância, ainda é um desafio. O Xpert Ultra (Ultra) é um método de detecção do *Mycobacterium tuberculosis* (M. tb.) através do PCR em tempo real, com maior sensibilidade em comparação com GeneXpert MTB/RIF. No Brasil, em crianças (menores de 10 anos) e na tuberculose extrapulmonar (TBEP), o resultado dos traços significa positividade para M. tb. Objetivo: Descrever e analisar a contribuição do teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB) Gene-Xpert Ultra (Ultra) para o diagnóstico da tuberculose (TB) pulmonar (TBP) infantil. Métodos: Estudo prospectivo com crianças e adolescentes com quadro sugestivo de TBP cujos espécimes coletados foram submetidos ao Ultra no período de janeiro de 2020 a dezembro de 2022 em hospital universitário no Rio de Janeiro. O diagnóstico final de TBP foi estabelecido com base em critérios clínico-radiológicos; resposta clínica após 2 meses de tratamento e análise microbiológica; o Ultra foi considerado positivo com resultado detectado e *traços* em menores de 10 anos e em infectados pelo HIV. Para comparação da positividade do ultra em crianças e adolescentes, foi realizado o teste exato de Fisher, e considerado significativamente estatístico o resultado com valor $\leq 0,05$. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) no 02173518.2.0000.5264. Resultados: foram incluídos 41 pacientes: 20 adolescentes e 21 crianças. Desses pacientes, 63% (26/41) tiveram diagnóstico final de TBP. Entre os adolescentes, o diagnóstico TBP ocorreu em 80% (16/20), enquanto entre as crianças, o diagnóstico de TBP foi estabelecido em 48% (10/21). A taxa de positividade do Ultra foi de 31% (5/16) nos adolescentes e de 80% (8/10) nas crianças (p-valor = 0.04). Quando a cultura foi usada como referência encontrou-se uma especificidade de 76,5% e a sensibilidade de 80%. Comparando os três métodos diagnósticos – Ultra, bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) e cultura – o Ultra contribuiu para o diagnóstico em pouco mais de um terço dos casos em que tanto a BAAR quanto os testes de cultura foram negativos.

Conclusões: O Ultra contribuiu para o diagnóstico da TBP na infância, principalmente nas crianças, representando uma ferramenta promissora nas formas paucibacilíferas da doença. Apesar de ser um método relevante não deve ser utilizado de forma isolada. É imprescindível integrar exames laboratoriais com a avaliação clínica para melhorar a precisão diagnóstica e o manejo da TB pediátrica.

Palavras-chaves: Tuberculose pulmonar; Crianças; Adolescentes; Diagnóstico; Gene-Xpert Ultra.

ABSTRACT

BATTAGLIA, Claudia Stella Pereira. **Uso do Gene-Xpert ultra no diagnóstico da tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes.** Dissertação (Mestrado em Saúde Materno-infantil) - Instituto de Pediatria e Puericultura Martagão Gesteira, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

Objective: To evaluate Ultra's contribution in the diagnosis of pediatric pulmonary tuberculosis (PTB). **Methods:** We analyzed prospective data from children and adolescents with presumed PTB, whose specimens were submitted to Ultra between January 2020 and December 2022. The diagnosis was based on clinical-radiological criteria, clinical response after a 2-month treatment and microbiological analysis. Ultra was considered positive with a result of Detected and Traces in children under 10 years and in HIV-infected individuals. Fisher's exact test was used for group comparisons and McNemar's test was used to compare Ultra results with the diagnostic presumption. The study was approved by the Ethics Committee (CAAE no 02173518.2.0000.5264). **Results:** We included 41 patients, of whom 63% (26/41) were diagnosed with PTB. From these, 9/26 (34%) had positive results only thru Ultra, with negative AFB and culture. The sensitivity and specificity of Ultra were 50% (13/26) and 100% (15/15), respectively. The PPV was 100% (13/13) and the NPV was 54% (15/28). From these 28 (68%) with negative Ultra results, 13 (46%) were diagnosed with PTB, mostly by MoH-SS. Considering culture as the reference, the PPV and NPV were 67% and 100%, respectively. **Conclusion:** Ultra significantly contributed to the diagnosis of pediatric PTB, proving to be a promising tool in paucibacillary forms of the disease. However, it should not be used alone. It is essential to integrate laboratory tests with clinical evaluation, to improve diagnostic accuracy and the management of pediatric TB.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Achados clínicos radiológicos e história de contato em pacientes com presunção de tuberculose pulmonar na infância.....	16
Figura 2: Diagnóstico da tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes com BAAR negativo ou TRM-TB não detectado.....	17
Figura 3: Comparação dos métodos diagnósticos (Ultra, Cultura e BAAR) na TBP - Contribuição do Ultra	41
Figura 4: Diagrama de Venn dos diferentes resultados de testes diagnósticos: Ultra, Cultura e BAAR	41
Figura 5: Casos diagnosticados de TBP com resultado negativo no Ultra x SDP-MS	42
Figura 6: Casos com resultado <i>Traços</i> no Ultra e diagnóstico final do paciente.....	42

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	11
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	13
2.1 EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE	13
2.2 FISIOPATOLOGIA DA TUBERCULOSE NA INFÂNCIA E NA ADOLESCÊNCIA.....	14
2.3 DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA.....	15
2.4 O USO DO XPERT E DO ULTRA NA TUBERCULOSE	18
3.	
JUSTIFICATIVA.....	22
4 OBJETIVOS	23
4.1 OBJETIVO GERAL.....	23
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
5. PACIENTES E MÉTODOS	24
5.1 TIPO DE ESTUDO	24
5.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO.....	24
5.3 POPULAÇÃO ELEGÍVEL	24
5.3.1 Critérios de inclusão.....	24
5.3.2 Critérios de exclusão	25
5.4 DESCRIÇÃO DOS INSTRUMENTOS APLICADOS E COLETA DE DADOS.....	25

5.5 DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	25
--	----

5.7 DEFINIÇÕES.....	26
5.8 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS.....	26
6. ASPECTOS ÉTICOS.....	28
7.	
RESULTADOS.....	28
7.1 ARTIGO SUBMETIDO	28
8 DISCUSSÃO	43
9 LIMITAÇÕES	45
10 CONCLUSÕES	46
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47
ANEXO 1 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	50
APÊNDICE 1 – FICHA CLÍNICA	62
APÊNDICE 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	66
APÊNDICE 3 – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	69

1. INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença transmissível responsável por grandes problemas de saúde pública e uma das principais causas de morte em todo o mundo. Até a pandemia do coronavírus (COVID-19), a TB era a principal causa de óbito por um único agente infeccioso, ficando acima do HIV/AIDS⁽¹⁾.

Embora o tratamento eficaz para TB esteja disponível desde a década de 1950, a relevância do prognóstico da TB não tratada permanece significativa, pois muitos pacientes não receberão o tratamento adequado devido ao fato de que sua condição nunca foi diagnosticada corretamente ⁽²⁾. Dessa forma, apesar de todos os avanços existentes tanto em se tratando de diagnóstico quanto de tratamento, a TB ainda é um grave problema de saúde pública mundial e milhares de pessoas ainda adoecem e morrem devido à doença e suas complicações⁽³⁾.

Em 2022, ocorreram 1,3 milhão de casos de TB em crianças de 0 a 14 anos, representando 12% do total de casos de TB no mundo⁽⁴⁾. No Brasil, dos 78.057 novos casos de TB diagnosticados em 2022, 3,5% (2.703) foram em menores de 15 anos, a maior proporção registrada desde 2012⁽³⁾.

Os Programas Nacionais de Controle da Tuberculose (PNCTs) notificam menos da metade das crianças com TB, indicando uma grande lacuna na detecção de casos⁽⁵⁾. As razões para essa lacuna, são o fato de que a faixa etária pediátrica, em sua maioria, desenvolve a TB primária que é abacilífera ou paucibacilar. Assim, em aproximadamente 80% dos casos o diagnóstico é feito sem comprovação bacteriológica. Além do mais, há limitações inerentes à idade dos pacientes, que em geral são incapazes de fornecer o escarro espontaneamente para avaliar se são bacilíferos⁽⁶⁾. No Brasil é preconizado o sistema de escore ou pontuação (SDP) recomendado pelo Ministério da Saúde (MS) desde 2002⁽⁷⁾, apresentando uma sensibilidade de até 88,9% e especificidade de até 86,5%. No entanto, mesmo com as dificuldades existentes, sempre que possível, em crianças com sinais e sintomas de tuberculose pulmonar (TBP), a amostra respiratória deve ser coletada e o teste rápido molecular para TB (TRM-TB) deve ser usado como teste diagnóstico inicial e também para detecção de resistência à rifampicina⁽⁵⁾.

Em março de 2013, o TRM-TB Gene-Xpert MTB RIF (Xpert) foi submetido à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia (CONITEC/MS) e em 2014 foi incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS). Desde então compõe o fluxograma de diagnóstico laboratorial da TB como substituto do BAAR na detecção de casos de TB pulmonar (TBP)^(1,2).

Com o intuito de aprimorar e fortalecer o diagnóstico laboratorial da TB, em 2017, a Organização Mundial da Saúde (OMS) endossou a substituição do teste rápido molecular para TB, o Xpert pelo Gene-Xpert Ultra (Ultra). No Brasil, o Ultra foi incorporado em outubro de 2019⁽⁸⁾. Quando comparado ao Xpert, o Ultra apresenta limite de detecção mais baixo de *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tb.*): 116 unidades formadoras de colônia (UFC) com Xpert e 15,6 UFC com o Ultra. O Ultra mantém a técnica de PCR em tempo real, com a adição de mais dois alvos do *M. tb.* e mudanças na curva de fusão, favorecendo a detecção de resistência à rifampicina (RMP). A detecção da carga bacilar é categorizada como resultado *Detectado, Não detectado e Traços*. Em pessoas vivendo com o HIV (PVHIV), crianças com menos de 10 anos de idade, e na TB extrapulmonar (EPTB), resultados “*M.tb.* detectado traços” devem ser considerados positivos^(5,9), por se tratar de uma população paucibacilífera.

Em uma revisão sistemática e meta-análise que avaliou TBP em crianças, o Xpert apresentou sensibilidade e especificidade de 64,6% e 99,0%, respectivamente, enquanto o Ultra demonstrou sensibilidade e especificidade de 72,8% e 97,5%, respectivamente. Nesta revisão foram utilizados padrões de referência diagnósticos diversos, como por exemplo: cultura; padrão de referência composto (confirmação microbiológica ou por achados clínicos); ou uma definição padronizada de TB definida pelos autores de cada estudo (baseado em Graham 2012 ou Graham 2015^(10,11)). No entanto, a maioria dos estudos sobre o Ultra ainda é realizado em adultos e poucos avaliaram a sua acurácia diagnóstica em saúde pública e em ambientes com recursos limitados⁽¹²⁾. No presente estudo avaliou-se o desempenho do Ultra para o diagnóstico de TBP infantil na rotina de um hospital universitário que é centro de referência para TB pediátrica no Rio de Janeiro.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE

A TB, antiga enfermidade descrita como tísica, foi conhecida, no século XIX, como peste branca, ao dizimar centenas de milhares de pessoas em todo o mundo⁽¹³⁾. Em 1882, Robert Koch descobriu o agente causador da doença, que é infectocontagiosa, transmitida por gotículas respiratórias, causada pelo *M. tb.*⁽¹⁴⁾. Ainda hoje, a TB permanece como um relevante problema de saúde pública a nível global, nacional, estadual e no Município do Rio de Janeiro. A manutenção desta doença ainda nos dias de hoje é influenciada por uma variedade de fatores biológicos e determinantes sociais, econômicos, culturais e étnico-raciais⁽¹⁵⁾.

Em 1993, a TB passou a ser reconhecida, OMS, como uma emergência global, sendo estabelecida a meta de reduzir o coeficiente de incidência da doença a partir de 1990, até 2015. Em 2006 foi divulgada a estratégia *Stop TB*, que visava fortalecer o *Directly Observed Treatment Short Course* (DOTS) e reduzir em 50% os coeficientes de prevalência e mortalidade nesse mesmo período⁽¹⁶⁾. Em 2014, durante a Assembleia Mundial de Saúde, foi aprovada a nova estratégia global para enfrentamento da TB, com a visão de um mundo livre da doença até 2035⁽¹⁷⁾. Com a manutenção dos casos e baixo alcance dos objetivos das medidas programadas, pela primeira vez na história, em setembro de 2018, a TB foi tema central na reunião de alto nível da Organização das Nações Unidas (ONU), com objetivo de traçar estratégias para eliminação da doença até 2030^(18,19). Com o progresso global fora do caminho certo e diante de contratempos durante a pandemia de COVID-19, uma segunda reunião de alto nível da ONU sobre TB foi realizada em 22 de setembro de 2023. A declaração política resultante reafirma compromissos e metas existentes e inclui novos para o período de 2023 a 2027, dentre estes o comprometimento em ampliar urgentemente esforços abrangentes para fechar lacunas de longa data na prevenção, diagnóstico, tratamento e cuidado de crianças com TB ou em risco de TB^(1,20).

Com o advento da pandemia da covid-19, a eliminação da TB como problema de saúde pública mundial ficou ainda mais distante, em vista de uma diminuição de 25% no diagnóstico e de um aumento de 26% da mortalidade por TB no mundo, segundo estimativas divulgadas pela OMS em 2020. Em 2022, houve uma recuperação significativa no número de diagnósticos e tratamentos de TB no Brasil, com 81.604 novos casos (38,0 por 100 mil habitantes), após interrupções devido à pandemia de covid-19. Em 2023, houve uma redução para 80.012 novos casos (37,0 por 100 mil habitantes), embora os dados ainda sejam preliminares. Dados de 2023 indicam um aumento da incidência em comparação com o mesmo período de 2022, sugerindo uma possível recuperação das ações de controle da TB. Em 2022, a TB causou mais de 5 mil

mortes (2,72 óbitos por 100 mil habitantes), mas os dados de óbitos para 2023 não estão disponíveis para análise⁽¹⁵⁾.

Crianças e adolescentes (com idade inferior a 15 anos) representam cerca de 11% de todas as pessoas com TB globalmente. Isso significa que quase 1,1 milhão de crianças adoecem com TB a cada ano, sendo que quase metade delas têm menos de cinco anos de idade⁽⁵⁾. Em 2022, ocorreram 1,3 milhão de casos de TB em crianças de 0 a 14 anos, representando 12% do total de casos de TB no mundo⁽⁴⁾. Em 2023, no Brasil, as crianças de até 15 anos representaram 3,6% (3.409) do total de casos novos de TB. Entre os menores de 15 anos, proporcionalmente, o número de diagnósticos em crianças de 11 a 15 anos foi maior, e houve aumento na proporção de crianças de 0 a 4 anos e de 5 a 10 anos acometidas pela TB, desde 2021⁽²¹⁾.

Dados do Boletim epidemiológico de 2024 demonstram que o Rio de Janeiro encontra-se entre os estados cujas populações vivem sob maior risco de adoecimento por TB (84,1 casos por 100 mil habitantes) e onde o risco de morte por essa doença também é alto (5,0 óbitos por 100 mil habitantes)⁽¹⁵⁾. Em 2023, foram notificados 7.629 casos novos de TB no município do Rio de Janeiro, sendo que 809 casos foram abaixo de 19 anos de idade⁽²²⁾.

2.2 FISIOPATOLOGIA DA TUBERCULOSE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

A infecção da criança por *M. tb* ocorre pela via respiratória, por meio da inalação de partículas infectantes provenientes da tosse de um adolescente ou de um adulto doente. Aproximadamente 30% dos expostos se tornarão infectados, podendo levar a formação de uma alveolite inespecífica, resultando no foco pulmonar, denominado foco de Ghon. O bacilo pode migrar desse foco por via linfática, acometendo linfonodos hilares, sendo esse complexo denominado complexo de *Ranke*. Caso a imunidade, por meio do recrutamento de linfócitos-T, monócitos e macrófagos, não seja capaz de deter a proliferação bacilar, esse foco inicial culmina com a TBP de primo-infecção. Fato esse que justifica a paucibacilaridade nessa faixa etária, na qual uma pequena população bacilar pode gerar a doença, geralmente dentro dos primeiros cinco anos da infecção. A disseminação hematogênica oculta geralmente ocorre durante a fase inicial, antes da resposta imune estar totalmente ativa, podendo levar, no futuro, a TB extrapulmonar (TBEP). De outro modo, essa infecção inicial pode ficar quiescente por anos, ou décadas, configurando a infecção latente por TB (ILTB). Posteriormente, por algum defeito no sistema imune, o bacilo quiescente, em inatividade metabólica, pode ser reativado e voltar a proliferar, promovendo destruição e liquefação do tecido pulmonar, seguido de complicações, como escavações, onde a proliferação bacilar é exponencial, chamada TBP do

tipo adulto. Isso explica o fato de crianças em idade escolar e adolescentes serem, em sua maioria, bacilíferos⁽¹⁹⁾.

2.3 DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

Em crianças com até dez anos de idade, as manifestações clínicas podem ser variadas. Os sintomas são, geralmente, inespecíficos e se confundem com infecções próprias da infância. Na maioria dos casos, a faixa etária pediátrica desenvolve a forma primária da TB e possui uma baixa carga bacilar, tornando o diagnóstico frequentemente desafiador, com aproximadamente 80% dos casos desprovidos de confirmação bacteriológica. Além disso, há desafios inerentes à idade, já que, em geral, as crianças têm dificuldade em realizar a expectoração espontânea, o que torna mais difícil a identificação bacteriológica em espécimes respiratórios^(6,23,24). Há também, diferenças entre os achados entre crianças e adolescentes, conforme demonstrado na Figura 1.

Figura 1 - Achados clínicos radiológicos e história de contato em pacientes com presunção de tuberculose pulmonar na infância.

		Crianças ^a	Adolescentes ^a
Quadro clínico	Febre persistente		
	Perda de peso (ou falta de ganho de peso)		
	Irritabilidade		
	Tosse persistente		
	Expectoração (às vezes sanguínea)		
Contato	História de contato com tuberculose		
Imagens radiológicas	Gangliopulmonar		
	Opacidade		
	Nódulos		
	Escavações		
	Derrame pleural		
	Padrão miliar		

^aEm cinza: menos frequente; e em azul: mais frequente.

Fonte: Adaptado de J Bras Pneumol. 2021;47(2):e20210054.

Considerando as singularidades do diagnóstico de TB em crianças, o MS orienta que o diagnóstico de TBP na infância e adolescência seja realizado com base no SDP desenvolvido

no Brasil e recomendado nas normas nacionais pelo PNCT desde 2002, demonstrado na Figura 2.

Figura 2: Diagnóstico da tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes com BAAR negativo ou TRM-TB não detectado.

INTERPRETAÇÃO				
MAIOR OU IGUAL A 40		ENTRE 30 E 35 PONTOS	IGUAL OU INFERIOR A 25	
Diagnóstico muito provável		Diagnóstico possível	Diagnóstico pouco provável	
Permite iniciar tratamento para tuberculose		Indicativo de TB — iniciar tratamento para tuberculose a critério clínico	Não iniciar tratamento para tuberculose, investigar outros diagnósticos	

QUADRO CLÍNICO — RADIOLÓGICO		CONTATO COM ADULTO COM TB	PT OU IGRA	ESTADO NUTRICIONAL
Febre ou sintomas como: tosse, adinamia, expectoração, emagrecimento ou sudorese ≥ 2 semanas 15 Pontos	Adenomegalia hilar ou padrão miliar, e/ou condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) inalterado ≥ 2 semanas, e/ou condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) evoluindo com piora ou sem melhora ≥ 2 semanas em uso de antibióticos comuns 15 pontos	Contato próximo nos últimos 2 anos 10 pontos	PT entre 5mm e 9mm 5 pontos PT ≥ 10 mm ou IGRA reagente/ indeterminado 10 pontos	Desnutrição grave (peso < percentil 10) 5 pontos
Assintomático ou com sintomas < 2 semanas 0 ponto	Condensação ou infiltrado de qualquer tipo < 2 semanas 5 pontos	Ocasional ou negativo 0 ponto	PT < 5mm ou IGRA não reagente 0 ponto	Peso \geq percentil 10 0 ponto
Infecção respiratória com melhora após uso de antibióticos para germes comuns ou sem antibióticos Subtrair 10 pontos	Radiografia normal Subtrair 5 pontos			

Considerações importantes: Em crianças > 2 anos e < 10 anos de idade em contato de casos de TB ativa, o resultado indeterminado ao IGRA deve ser interpretado como IGRA reagente, pelo alto risco dessa população evoluir para TB ativa após uma primo-infecção, além das dificuldades apresentadas para uma nova coleta de sangue. O nível de detecção de IFN- γ não pode ser correlacionado com o grau de infecção ou capacidade de resposta imune ou com a probabilidade.

Fonte: Guia Rápido para Tuberculose - 2023.

Este sistema prescinde de positividade bacteriológica, uma vez que reflete a realidade prática da abordagem da TB na infância em áreas endêmicas. Apresentando uma sensibilidade de até 88,9% e especificidade de até 86,5%, o sistema foi previamente validado em crianças não infectadas por HIV (do inglês *Human Immunodeficiency Virus*) e demonstrou sucesso em

análises posteriores realizadas em crianças portadoras deste vírus.⁽⁶⁾ É considerado um método complementar para o diagnóstico de TBP em crianças atendidas em unidades de saúde de menor complexidade, requerendo preferencialmente a presença de profissionais capacitados nesse tema. Baseia-se no fato de que o diagnóstico de TBP na infância é realizado por meio de critérios clínico-radiológicos, epidemiológicos e pela prova tuberculínica (PT) ou IGRA (do inglês Interferon Gamma Release Assay). Devido à modificação na avaliação do PT na infecção pelo *M.tb.* (atualmente considera-se infecção pelo *M.tb.* quando a reação é igual ou maior que 5mm, inclusive para crianças menores de dois anos, sendo que a interferência do BCG na avaliação do PT em crianças vacinadas antes de um ano de idade não tem significância) e à incorporação do IGRA no SUS, para crianças de 2 a 10 anos de idade, o sistema de pontuação foi alterado, mas a interpretação do somatório de pontos permanece a mesma. É preconizado, desta forma, em crianças e em adolescentes (estes com BAAR negativo ou TRM-TB não detectado) assumir o diagnóstico como TBP muito provável quando tiver o somatório de 40 pontos ou mais; TP possível o somatório de 30 ou 35 pontos; TP pouco provável quando a totalidade de pontos é igual ou inferior a 25 pontos. Quando a pontuação for inferior a 25 ou se o sistema de pontuação não permitir o diagnóstico da TB pulmonar (ressaltando que mesmo na impossibilidade de realizar a PT ou o IGRA, ainda assim recomenda-se empregar o sistema de pontuação), o caso deve ser individualizado e, se oportuno, enviado a serviço de referência^(6,23).

2.4 O USO DO XPERT E DO ULTRA NA TUBERCULOSE

O desenvolvimento do Xpert foi um grande passo para melhorar o diagnóstico da TB e a detecção da resistência à rifampicina em todo o mundo. É um teste rápido molecular para TB baseado na amplificação de ácidos nucleicos pela técnica de PCR- real time (do inglês: real-time polymerase chain reaction), que utiliza a plataforma Gene Xpert. É um teste rápido, altamente automatizado e independente do operador da máquina. O único passo manual envolve a adição da dose correta do reagente no espécime clínico sob análise, sendo posteriormente homogeneizado por 15 minutos e transferido para o cartucho. O sistema é composto pelo equipamento GeneXpert, com um computador, um leitor de códigos de barras e *software* pré-instalado para efetuar testes em amostras coletadas e visualizar os resultados. Em 2010, a OMS recomendou o diagnóstico molecular da TB por meio deste teste e, em 2014,

após submissão à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC/MS), ele foi incorporado ao SUS^(1,2,25).

No entanto, a sensibilidade do Xpert é imperfeita, particularmente na TB com BAAR negativo e associada ao HIV e algumas limitações também permanecem na determinação da resistência à rifampicina. O ensaio Ultra foi desenvolvido pela *Cepheid* como o ensaio de última geração para superar essas limitações e usa a mesma plataforma do Xpert⁽²⁶⁾.

No Ultra, mantém-se a técnica de PCR em tempo real, porém adicionando mais dois alvos do bacilo da TB: *IS1081* e *IS6110*. Além disso, possui uma câmara de reação maior no interior do cartucho, com capacidade total de 50 ml, em comparação com os 25 ml do Xpert, possibilitando a análise de um maior volume amostral. Dessa forma, há redução no valor do limite de detecção do *M. tb.* de 116 para 15,6 UFC e houve ganho na detecção em termos quantitativos em carga bacilar que é categorizada em: *não detectado*, *detectado* e *traços*. Esta última categoria significa que os alvos *IS1081* e *IS6110* foram detectados, mas não na região específica de TB no gene *rpo-β*, que refere-se a uma parte do gene associada à resistência à rifampicina (RMP). Sendo assim, quando o resultado é *traços* temos resistência indeterminada à RMP.⁽²⁶⁾ Nas crianças e nos casos de suspeita de TB extrapulmonar, o resultado “detectado traços” deve ser considerado positivo⁽⁸⁾.

De acordo com as recomendações do Ministério da Saúde do Brasil, as amostras para utilização do Ultra são as mesmas do Xpert: escarro, escarro induzido, lavado broncoalveolar, lavado gástrico, líquido, gânglios linfáticos e macerados de tecidos⁽⁸⁾.

Os diferenciais da nova técnica justificam sua maior sensibilidade em comparação com o Xpert⁽²⁶⁾. Dessa forma, em 2017, a OMS endossou a substituição do Xpert pelo Ultra e, no Brasil, o método vem sendo utilizado em substituição ao Xpert, desde outubro de 2019⁽⁸⁾.

Em um estudo conduzido na Cidade do Cabo (África do Sul), por Nicol e colaboradores, com 453 crianças elegíveis, a sensibilidade e especificidade geral do Ultra, utilizando como referência dados clínicos e microbiológicos, e avaliando uma amostra respiratória, foi de 75,3% e 96,9%, respectivamente.⁽²⁷⁾ Outro estudo realizado em dois locais na Tanzânia, envolvendo 293 crianças, demonstrou um aumento significativo na sensibilidade do Ultra em comparação ao Xpert, quando aplicado na primeira amostra respiratória disponível e utilizando a cultura como referência. Os resultados mostraram uma sensibilidade de 64,3% para o Ultra, em contraste com 53,6% para o Xpert⁽²⁸⁾.

Mais recente, em 2022 foi conduzida uma metanálise abrangendo dez estudos e envolvendo um total de 2.427 participantes com o objetivo principal de avaliar a precisão diagnóstica do Ultra no diagnóstico de TBP e resistência à rifampicina na população pediátrica. O resultado indica que o Ultra é uma ferramenta sensível e precisa para o diagnóstico da TBP em crianças, especialmente em casos de formas paucibacilares da doença. A sensibilidade do ensaio foi de 78% e a especificidade de 92% usando a cultura como referência. Em comparação com o ensaio Xpert, o Ultra apresentou uma tendência a valores de sensibilidade mais altos (73% vs. 66%)⁽²⁹⁾. Outra revisão publicada também em 2022, com o mesmo objetivo de fornecer uma análise ampla sobre o uso do Ultra para o diagnóstico de TB e resistência à rifampicina em crianças, incluiu 14 estudos totalizando 2.947 crianças. No geral, a revisão encontrou uma sensibilidade média de 83,3% e uma especificidade média de 98,3% para o Ultra nessa faixa etária. No entanto, é importante notar que esses valores variaram amplamente dependendo do tipo de amostra e da idade das crianças. Por exemplo, a sensibilidade do Ultra em amostras de escarro foi mais alta em crianças de 10 a 14 anos (91,9%) em comparação com a média geral para todas as idades (75,3%). Além disso, a sensibilidade em amostras de aspirado gástrico também apresentou variações significativas entre diferentes grupos etários, com resultados que indicam que crianças mais novas podem ter uma sensibilidade comparável às das mais velhas. Essas variações são atribuídas a fatores como a qualidade da amostra, a gravidade da doença e o contexto clínico em que as amostras foram coletadas. A conclusão deste artigo é que o Ultra demonstrou ser uma ferramenta promissora para o diagnóstico preciso de TB infantil⁽²⁴⁾.

Um dos desafios existentes é avaliar com precisão esse novo teste diagnóstico na ausência de um padrão-ouro e em uma população onde obter amostras de alta qualidade é inerentemente difícil. O padrão de referência baseado em cultura, muito utilizado na população adulta, não pode ser aplicado da mesma forma considerando casos reais de TB infantil; as técnicas de cultura podem não detectar até 40% dos casos de TB pulmonar nessa faixa etária. Essa "classificação incorreta" pelo padrão de referência dificulta a avaliação de qualquer novo ensaio, uma vez que casos verdadeiros de TB podem ser detectados apenas pelo Ultra⁽³⁰⁾.

Estudos recentes têm, portanto, utilizado o diagnóstico final de TBP com base em critérios clínico-radiológicos; resposta clínica após 2 meses do início do tratamento e/ou análise microbiológica^(1,13,14). Um paciente com TBP clínica é aquele cujo espécime biológico é negativo tanto no teste rápido, no BAAR, quanto na cultura e que foi diagnosticado com TB ativa por um profissional de saúde que, seguindo outros critérios clínicos, decidiu dar ao

paciente um curso completo de tratamento da TB. Esta definição inclui pacientes diagnosticados com TB com base em anormalidades radiográficas sem confirmação bacteriológica^(10,32). Portanto, Graham e colaboradores propuseram uma classificação para a TB em crianças considerando a limitação da cultura como método diagnóstico, a saber: TB confirmada: evidência histopatológica ou microbiológica de *M.tb.*, sendo esta última confirmação por cultura ou Ultra; TB provável: quando não há confirmação bacteriológica, mas pelo menos dois dos seguintes critérios estão presentes: sintomas ou sinais sugestivos, radiografia torácica compatível, exposição próxima a um caso confirmado, ou resposta positiva ao tratamento antituberculose; TB improvável (quando não há confirmação bacteriológica e os critérios para "tuberculose não confirmada" não são atendidos⁽³¹⁾).

Em crianças com sinais e sintomas de TBP, ou seja, TB presumida, o Ultra deve ser utilizado, quando possível, como o teste diagnóstico inicial para a tuberculose e detecção de resistência à rifampicina em escarro, aspirado nasofaríngeo, aspirado gástrico ou fezes, em vez de microscopia de BAAR/cultura e testes fenotípicos de susceptibilidade a medicamentos (DST)⁽⁵⁾. No entanto, como outros testes microbiológicos, o Ultra depende da presença de micobactérias na amostra diagnóstica. Devido à natureza paucibacilar da TB pulmonar em crianças, as amostras de escarro muitas vezes não são amostras ideais para o diagnóstico de TB pulmonar nessa população⁽³⁰⁾. Desta forma, em amostras paucibacilares, como, por exemplo, crianças menores de 10 anos e em amostras extrapulmonares, um exame positivo confirma TB, porém quando negativo não exclui TB ativa e deve-se manter a investigação⁽⁸⁾.

3. JUSTIFICATIVA

O diagnóstico microbiológico da TB em crianças permanece desafiador devido às dificuldades na coleta de amostras de escarro e à natureza paucibacilar da doença⁽¹⁰⁾. Dessa forma, apesar de todos os avanços tecnológicos, a TB segue como doença de importância no cenário mundial, em especial, no Brasil e menos da metade das crianças e adolescentes são diagnosticadas e notificadas⁽²⁾.

Apesar do SDP do MS ser recomendado há mais de duas décadas, para o diagnóstico da TBP na população pediátrica, a confirmação bacteriológica ainda é um desafio. Ao longo dos últimos anos diversos avanços foram realizados na tentativa da identificação do M.tb. nessa população⁽³³⁾. Em 2017, a OMS endossou a substituição do teste rápido molecular para TB, o Xpert pelo Ultra. No entanto, a maioria dos estudos sobre o Ultra ainda é realizada em adultos e poucos avaliaram a sua precisão diagnóstica em saúde pública e em ambientes com recursos limitados⁽⁸⁾.

O presente trabalho é a continuação do estudo intitulado “Uso do Gene-xpert no diagnóstico da tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes” previamente aprovado pelo CEP do IPPMG (Anexo 1), uma vez que se percebeu a importância do uso do TRM-TB para auxílio no diagnóstico nas formas de TB na infância e adolescência. Trata-se do primeiro estudo brasileiro a abordar o Ultra na TBP na população exclusivamente pediátrica.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Estudar a contribuição do Ultra no diagnóstico de casos sugestivos de TBP em crianças e adolescentes atendidos em um hospital universitário no Rio de Janeiro.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Em pacientes com presunção clínica de TBP no IPPMG de 0 a 19 anos descrever:

- o perfil epidemiológico e clínico;
- a proporção de exames TRM-TB solicitados e seus resultados;
- o resultado do SDP concomitante ao TRM-TB na investigação diagnóstica;
- a proporção de culturas concomitantes a TRM-TB na investigação diagnóstica;
- a contribuição do ultra no diagnóstico da TBP nos casos com BAAR e cultura negativos.

5. PACIENTES E MÉTODOS

5.1 TIPO DO ESTUDO

Estudo descritivo com coleta prospectiva de dados e análise exploratória.

5.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O estudo foi realizado no período de janeiro de 2020 a dezembro de 2022 no Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira - IPPMG, hospital universitário pediátrico da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), localizado no bairro da Ilha do Fundão, no município do Rio de Janeiro. Foi fundado em 1953, e atualmente conta com ambulatorios de todas as áreas de atuação pediátricas, incluindo a pneumologia, hoje um centro de referência para TB complicada e drogarresistente em pacientes pediátricos no estado do Rio de Janeiro.

5.3 POPULAÇÃO ELEGÍVEL

Pacientes com idade de 0 a 19 anos incompletos com TBP presumida, conforme os sintomas clínicos, radiológicos e epidemiológicos, identificados pelos médicos da unidade, cujas amostras foram coletadas e submetidas ao Ultra^(3,4).

5.3.1 Critérios de inclusão:

Pacientes com TBP presumida, cujas amostras foram submetidas à análise do Ultra. As amostras foram categorizadas em respiratórias (lavado broncoalveolar, lavado gástrico, escarro, escarro induzido, Teste da corda (12) e amostras pleurais (líquido pleural ou biópsia).

5.3.2 Critérios de exclusão:

Pacientes cujas amostras não foram analisadas pelo Ultra por serem inapropriadas (amostra insuficiente, contaminada ou conservada inadequadamente) ou aqueles que não tiveram a assinatura do TCLE e/ou TALE.

5.4 DESCRIÇÃO DOS INSTRUMENTOS APLICADOS E COLETA DE DADOS

Os dados clínicos e epidemiológicos foram obtidos por entrevista clínica com os responsáveis com o preenchimento do formulário de coleta de dados (Apêndice 1) e por análise dos prontuários médicos. Foi solicitada a assinatura do responsável do termo de consentimento livre e informado (TCLE), no caso de crianças (Apêndice 2), e também o de assentimento esclarecido (TAE), pelo adolescente, pacientes com idade superior a 10 anos (Apêndice 3). O material coletado foi processado no laboratório de micobacteriologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da UFRJ, que realiza os seguintes exames bacteriológicos para detecção do *M. tb*: Baciloscopia direta, Cultura (o meio utilizado na instituição é o MGIT (do inglês *Mycobacteria Growth Indicator Tube*) e Ultra. Nos casos em que a cultura foi positiva, o material foi submetido ao teste de sensibilidade. O resultado do Ultra foi emitido pelo referido laboratório e confrontado com os dados clínicos-radiológicos que constavam nos prontuários.

5.5 DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS DO ESTUDO

As variáveis utilizadas para essa análise foram:

- Sexo: corresponde ao sexo do paciente por meio da ectoscopia: masculino e feminino;
- Faixa etária: crianças: < 10 anos; e adolescentes: ≥ 10 anos a 19 anos;
- Estado nutricional: <p3: desnutrição, >p3: adequado (medido como percentil de peso (em quilogramas) para idade (em meses) com base nos gráficos de crescimento dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC)) (10);
- SDP do MS: (mais de 40 pontos = muito provável, 30–35 pontos = possível, menos de 25 pontos = improvável) (11);
- BAAR em esfregaços de Ziehl-Neelsen;

- Cultura de *M. tb* pelo MGIT;
- Teste de anticorpos contra o HIV
- Ultra (Cepheid, Sunnyvale, EUA).

5.6 DEFINIÇÕES

O diagnóstico final de TBP foi estabelecido com base em critérios clínico-radiológicos; resposta clínica após 2 meses do início do tratamento e/ou análise microbiológica^(7,14,31). Crianças e PVHIV com “Traços detectados” foram considerados como positivos pelo Ultra⁽³⁴⁾.

Formaram-se 3 grupos:

- TB confirmada (Grupo 1) – pontuação maior ou igual a 30 pelo SDP-MS, resposta clínica após 2 meses de tratamento e confirmação microbiológica;
- TB não confirmada (Grupo 2) – pontuação maior ou igual a 30 pelo SDP-MS, resposta clínica após 2 meses de tratamento e ausência de confirmação microbiológica;
- Não TB (Grupo 3) – pontuação menor ou igual a 25 pelo SDP-MS, melhora clínica na ausência de tratamento para TBP e ausência de confirmação microbiológica, adaptado da classificação de Graham, 2015⁽³¹⁾.

5.7 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram codificados e transferidos para um banco de dados utilizando o programa Excel 12.0 (Office 2007) e processados por meio do programa *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) versão 20.0 para Windows. Dados categóricos foram analisados por estatística descritiva e expressos em frequência e proporções; para comparação dos grupos, foi utilizado o teste de Fisher e valores- $p < 0,05$ foram considerados significantes. Para comparação entre os resultados do Ultra e da presunção diagnóstica foi utilizado o teste estatístico de *McNemar* nos discordantes.

Foram realizados cálculos de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos (VPP) e negativos (VPN) do Ultra, utilizando referência a resposta clínica após 2 meses do início do tratamento e/ou análise microbiológica, de acordo com os grupos: Grupos 1 e 2 sendo TBP e Grupo 3 Não TBP.

6. ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do IPPMG da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) no 02173518.2.0000.5264.

7. RESULTADOS

7.1 ARTIGO SUBMETIDO - DIAGNOSTIC CONTRIBUTION OF GENEXPERT ULTRA IN PEDIATRIC PULMONARY TUBERCULOSIS

Diagnostic Contribution of GeneXpert Ultra in Pediatric Pulmonary Tuberculosis

Objective: To evaluate Ultra's contribution in the diagnosis of pediatric pulmonary tuberculosis (PTB). **Methods:** We analyzed prospective data from children and adolescents with presumed PTB, whose specimens were submitted to Ultra between January 2020 and December 2022. The diagnosis was based on clinical-radiological criteria, clinical response after a 2-month treatment and microbiological analysis. Ultra was considered positive with a result of Detected and Traces in children under 10 years and in HIV-infected individuals. Fisher's exact test was used for group comparisons and McNemar's test was used to compare Ultra results with the diagnostic presumption. The study was approved by the Ethics Committee (CAAE no 02173518.2.0000.5264). **Results:** We included 41 patients, of whom 63% (26/41) were diagnosed with PTB. From these, 9/26 (34%) had positive results only thru Ultra, with negative AFB and culture. The sensitivity and specificity of Ultra were 50% (13/26) and 100% (15/15), respectively. The PPV was 100% (13/13) and the NPV was 54% (15/28). From these 28 (68%) with negative Ultra results, 13 (46%) were diagnosed with PTB, mostly by MoH-SS. Considering culture as the reference, the PPV and NPV were 67% and 100%, respectively. **Conclusion:** Ultra significantly contributed to the diagnosis of pediatric PTB, proving to be a promising tool in paucibacillary forms of the disease. However, it should not be used alone. It is essential to integrate laboratory tests with clinical evaluation, to improve diagnostic accuracy and the management of pediatric TB.

Palavras chave: Pulmonary tuberculosis; children; adolescents; Gene-Xpert Ultra

Introduction:

Tuberculosis is a preventable and treatable communicable disease. Yet, it remains the world's second leading cause of death from a single infectious agent. (1) Children and adolescents up to 15 years old represent 11% of all tuberculosis cases, with approximately 1.1 million children diagnosed annually, half of whom are under five years old. (2)

National tuberculosis control programs have reported fewer than 50% of pediatric tuberculosis cases, highlighting a significant gap in case detection. (2) This disparity largely arises because many of these cases involve primary tuberculosis, which is either abacillary or paucibacillary, leading to about 80% of diagnoses being made without bacteriological evidence. The challenge is compounded by the young patients' inability to provide sputum samples spontaneously for smear microscopy. (3) In Brazil, diagnosis has relied on the scoring system (SS) recommended by the Brazilian Ministry of Health (MoH) since 2002. (1) However, when feasible, children with symptoms of pulmonary tuberculosis (PTB) should undergo initial rapid molecular testing and testing for rifampicin resistance. (2)

To enhance laboratory diagnostics for tuberculosis, the World Health Organization (WHO) recommended in 2017 that the Gene-Xpert MTB RIF (Xpert) rapid molecular assay be replaced with the Gene-Xpert Ultra (Ultra) (Cepheid – EUA). This newer assay was adopted in Brazil in October 2019 (4). The Ultra test offers a lower detection limit for *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tb*) than the Xpert (15.5 vs. 116 CFU). It utilizes real-time polymerase chain reaction, incorporates two additional *M. tb* targets, and features changes in the fusion curve to improve rifampicin resistance detection. Results categorize the bacillary load as detected, not detected, or traces detected. In people living with HIV (PLHIV), children under ten, and cases of extrapulmonary tuberculosis, traces are considered positive. (2,5)

A systematic review and meta-analysis on pediatric tuberculosis showed that the Xpert assay had a sensitivity and specificity of 64.6% and 99.0%, respectively, while the Ultra assay exhibited 72.8% sensitivity and 97.5% specificity. This review included several diagnostic standards, such as culture and a composite reference standard combining microbiological confirmation with clinical findings, standardized according to Graham, 2012, and Graham, 2015 (6,7). Nevertheless, most studies using the Ultra assay focus on adults, with few exploring its diagnostic accuracy in public health settings and resource-limited environments. (8) Therefore, this study assesses the Ultra assay's effectiveness in diagnosing pediatric PTB in a reference hospital in Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

Methods:

This observational, cross-sectional, descriptive study analyzed prospective data from children (ages 0–9) and adolescents (ages 10–19) with presumed PTB, who were tested using the Ultra assay (9). Conducted between January 2020 and December 2022, the study took place at the Martagão Gesteira Pediatric Institute (IPPMG), a leading pediatric tuberculosis center in Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

Eligible participants were those identified by attending physicians as having presumed intrathoracic tuberculosis (here called PTB). Clinical and epidemiological data were collected through interviews with parents or guardians and from medical records. The parameters analyzed included age, sex, nutritional status (measured as weight percentile for age based on the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) growth charts)(10), MoH SS (more than 40 points = very likely, 30–35 points = possible, less than 25 points = unlikely) (11), acid-fast bacillus (AFB) research in Ziehl-Neelsen smears; *M. tb* culture, and human immunodeficiency virus (HIV) antibody testing. (11)

Informed consent was obtained from parents or guardians, while adolescent patients provided informed assent. Samples were then collected and sent to the mycobacteriology laboratory at the Hospital Universitário Clementino Fraga Filho -Instituto de Doenças do Tórax Professor Newton Bethlem (HUCFF-IDT), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). These samples were processed for the Ultra assay, AFB testing, culture in a Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT), and antibiotic sensitivity testing (AST), if the MGIT culture tested positive.

The samples were categorized into respiratory (bronchoalveolar lavage, gastric lavage, sputum, induced sputum, string testing (ST)) (12) and pleural samples (pleural fluid or biopsy).

The final PTB diagnosis was established based on clinical-radiological criteria, clinical response two months after initiating treatment, and microbiological analysis (1,13,14). Children and PLHIV with trace results were considered positive. (15,4) The samples were grouped into three categories: confirmed tuberculosis (Group 1), which had an MoH SS score above 30, a positive clinical response after two months of treatment, and microbiological confirmation; unconfirmed tuberculosis (Group 2), characterized by an MoH SS score above 30, a positive clinical response after two months of treatment, but no microbiological confirmation; and non-tuberculosis (Group 3), with an MoH SS score below 25, clinical improvement without PTB treatment, and no microbiological confirmation. These groupings were adapted from the classification proposed by Graham, 2015. (14)

The sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) of the Ultra assay were calculated by group, treating Groups 1 and 2 as PTB and Group 3 as non-PTB.

The data was coded and entered into a database using Excel 12.0 software (Office 2007) and analyzed using SPSS software version 20.0 for Windows. Categorical data were assessed using descriptive statistics and expressed as frequencies and proportions. The Fisher's test was employed to compare the groups. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant. The McNemar's statistical test was utilized to compare results from the Ultra assay and presumptive diagnoses.

This study received approval from the Research Ethics Committee (REC) of the UFRJ IPPMG, under Certificate of Submission for Ethical Appraisal (CAAE) no. 02173518.2.0000.5264.

Results:

The study sample consisted of 41 patients with presumed PTB, with no exclusions. Of these, 26 (63.4%) were diagnosed with PTB (groups 1 and 2), and 15 (36.6%) received other diagnoses (group 3). The characteristics of the study population are found in Table 1.

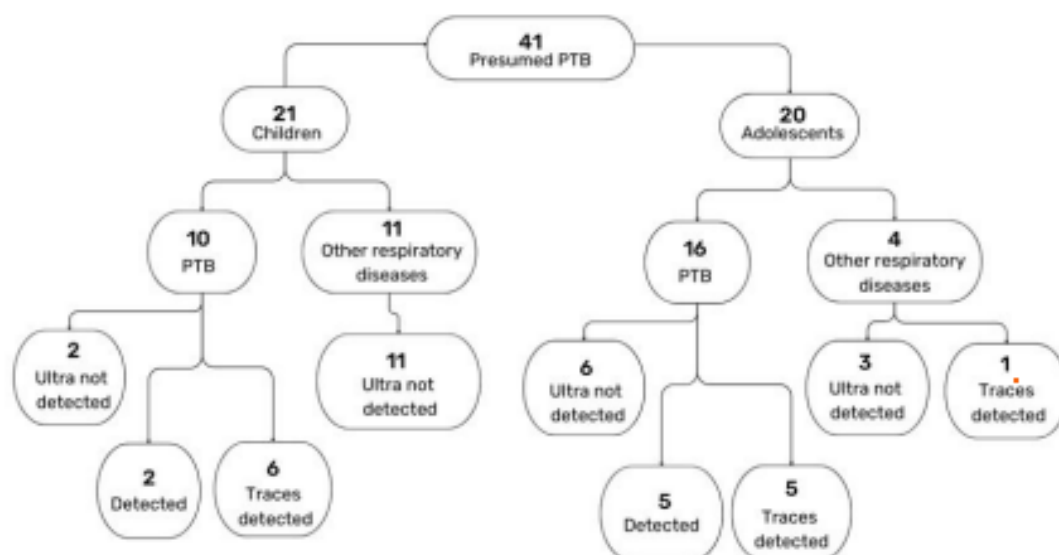
Table 1. Characteristics of the study population (n=41) according to final diagnosis.

	Total		Final diagnosis			
			TB (Groups 1 e 2)		Not TB (Group 3)	
	(n=41; 100%)		(n=26; 63%)		(n=15; 37%)	
	n	%	n	%	n	%
Sex						
Male	21	100.0	11	52.0	10	48.0
Female	20	100.0	15	75.0	5	25.0
Age						
Child	21	100.0	10	48.0	11	52.0
Adolescent	20	100.0	16	80.0	4	20.0
HIV						
Positive	3	100.0	2	67.0	1	33.0
Negative*	38	100.0	24	63.0	14	37.0
Weight for age						
< P3	12	100.0	8	67.0	4	33.0
>P3	29	100.0	18	62.0	11	38.0
TST						
Positive	13	100.0	11	85.0	2	15.0
Negative	16	100.0	10	63.0	6	38.0
WI	12	100.0	5	42.0	7	58.0

*Including the 4 cases with no HIV record

TB – tuberculosis; HIV – Human Immunodeficiency Virus; P3 – 3rd percentile for weight-for-age; WI – Without information; TST- Tuberculin skin test

The distribution of patients according to Ultra test results is presented in Flowchart 1.



PTB – pulmonary tuberculosis

Flowchart 1 - Description of Ultra test results according to final diagnosis in 41 patients with presumed pulmonary tuberculosis.

In groups 1 and 2, children under 10 and PLHIV with trace results showed Ultra assay sensitivity and specificity of 50% (13/26) and 100% (15/15), respectively. The Ultra assay demonstrated a PPV of 100% (13/13) and a NPV of 54.0 (15/28), based on a population prevalence of 64.0%. The data are found in Table 2.

Table 2. Children and adolescents with presumed pulmonary tuberculosis (n=41) according to the final Ultra test result and final diagnosis.

Final Ultra test result	Total		Final diagnosis				Predictive values		P-value
			TB (Groups 1 e 2)		Não TB (Group 3)		(for prevalence = 64%)		
	n	%	n	%	n	%	Positive	Negative	
Positive*	13	32.0	13	50.0	0	0.0	100.0%	54.0%	< 0,001
Negative	28	68.0	13	50.0	15	100.0			

Total	41	100.0	26	63.0	15	37.0			
--------------	----	-------	----	------	----	------	--	--	--

Ultra – Molecular rapid test; TB – Tuberculosis; PTB – Pulmonary tuberculosis;

* Positive = Ultra detected and Traces in children under 10 years and/or PLHIV.

Quantitatively, 7/7 (100%) patients with a detected result and 11/12 (92%) with trace results were diagnosed with PTB by the Ultra assay. An adolescent with significant hematologic cancer showed trace results but was not diagnosed with PTB. This patient experienced improved respiratory symptoms within the first two weeks of treatment with common antibiotics and was thus considered a false positive.

Of the 41 participants, 28 (68%) received negative results from the Ultra assay. Of these, 13 (46%) were diagnosed with PTB—12 (92%) in group 2 and one (8%) in group 1. Patients in group 2 were diagnosed using the MoH SS. Of the 13 patients with PTB and negative Ultra assay results, nine (82%) were categorized as very likely or possible tuberculosis, two (18%) as unlikely, and two (15%) lacked complete data for scoring.

Considering culture as a reference, the PPV and NPV were 67.0 % and 100%, respectively. The Ultra assay was positive in 31.0% of cases, demonstrating 77.0 % specificity and 80% sensitivity, as shown in Table 3.

Table 3. PPV and NPV of children and adolescents with presumed tuberculosis based on final diagnosis, using culture as the reference.

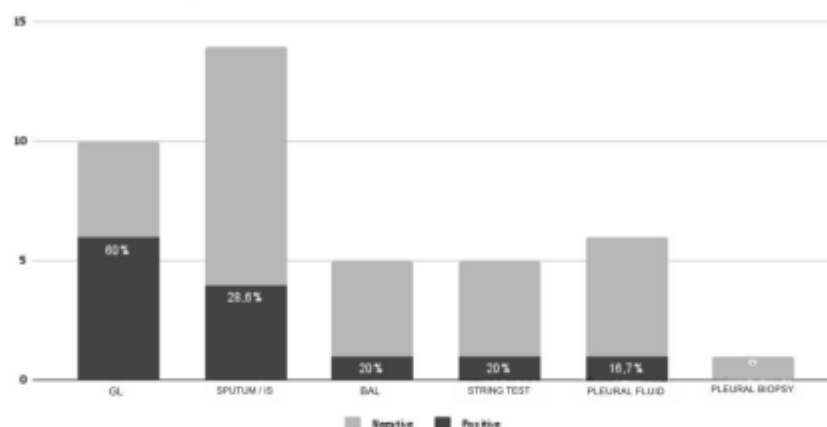
Ultra	Total		Cultura			
			Positiva		Negativa	
	n=39*		(n=5)		(n=34)	
	n	%	n	%	n	%
Detected	6	100.0	4	68.0	2	33.0
Not detected	21	100.0	0	0.0	21	100.0
Traces detected	12	100.0	1	8.0	11	92.0

*Excluding the 2 cases with contaminated culture

Ultra – Molecular rapid test for TB; TB – Tuberculosis; PTB – Pulmonary tuberculosis

Of the 41 cases, 34 (83%) were respiratory and seven (17%) were pleural, as indicated in Figure 1. The Ultra assay returned positive results in 35.0% of respiratory and 14.0% of pleural samples.

Presumed PTB: Specimens and Ultra Test Results



IS – induced sputum; GL – gastric lavage ; BAL – bronchoalveolar lavage; PTB – pulmonary tuberculosis.

The percentages indicate the positivity of the Ultra within each specimen.

Figure 1 – Positivity of the molecular rapid test for tuberculosis by respiratory specimen in 41 patients with PTB.

The accuracy of the Ultra assay was further assessed by comparing its results with those of concurrent positive diagnostic tests. Of the 26 (63%) patients diagnosed with PTB (groups 1 and 2), nine (34%) tested positive only by the Ultra assay, despite negative results from AFB and culture tests.

Discussion:

This study evaluated the accuracy of the Ultra assay in diagnosing PTB using respiratory samples from children and adolescents at a reference center in Rio de Janeiro, RJ, Brazil. Overall, 64.0% of the patients were diagnosed with PTB. The Ultra assay proved pivotal in diagnosing over one-third of the participants, even when both sputum smear microscopy and culture tests were negative. Notably, PTB was identified in half of the cases with negative Ultra assay results, underscoring that a negative mycobacterial test does not rule out the diagnosis, hence the necessity for the MoH SS.

The absence of a definitive gold standard test remains a challenge, particularly in a pediatric population where obtaining high-quality samples is inherently difficult. While the culture-based reference standard is commonly used in adults, it is less effective in diagnosing pediatric tuberculosis, as culture techniques may miss up to 40% of PTB cases in this age group.

(16) Given the limitations of culture as a diagnostic tool and the variability in bacteriological confirmation, Graham et al. suggested classifying tuberculosis in children as confirmed tuberculosis, probable tuberculosis, and unlikely tuberculosis. (14) In this study, the Ultra assay demonstrated a sensitivity of 50% and a specificity of 100% relative to the final PTB diagnosis, aligning with the findings of a 2022 Cochrane review that assessed the Ultra assay in 25,937 children under 15 years old and reported a sensitivity range of 23.5–50.3% and specificity above 98.2%. (6)

Using culture as a reference standard yielded a specificity of 76.5% and a sensitivity of 80% in our population. These results are comparable to those of a prospective cohort study involving 156 children under 15 conducted between July 2018 and February 2019 at a tertiary hospital in northern India, which reported a sensitivity of 85.0% (CI95% 68.1–94.9) and specificity of 94.0%, using culture as the reference standard. (17)

The comparison of three diagnostic methods in this study—Ultra, AFB, and culture—revealed that the Ultra assay contributed to the diagnosis in just over one-third of the cases where both sputum smear microscopy and culture tests were negative. This marks a significant improvement over a similar study conducted in 2019 in Rio de Janeiro, where the Xpert assay contributed to 9% of the diagnoses under similar conditions. (18) In this study, the diagnostic contribution of the Ultra assay increased by 25%.

Our analysis indicated that 50% of the PTB patients yielded negative Ultra results. Therefore, while the Ultra assay is a valuable diagnostic tool, particularly for the pediatric population who typically present with paucibacillary tuberculosis, it should not be used in isolation. (2) Our findings underscore the necessity of employing the MoH SS to diagnose PTB, which boasts a sensitivity and specificity of 89.0% and 87.0%, respectively. (11)

A comparison of results between adolescents and children showed that PTB was confirmed in 80% (16/20) of adolescents and 48% (10/21) of children. The Ultra assay was positive in 31% (5/16) of adolescents and 80% (8/10) of children, which was statistically significant ($p = 0.04$). The higher positivity rate in children is attributed to trace results, which are considered positive in children under 10 according to WHO guidelines, thus resulting in a higher number of positive diagnoses in this age group. (6) Conversely, adolescents had a higher rate of detected results correlated with a positive culture. This discrepancy could be explained by the manifestation of more adult-type tuberculosis in adolescents, potentially linked to differences in bacillary load or their capacity to produce quality sputum samples compared to younger children. (19)

In patients with trace results, 11 out of 12 were diagnosed with PTB, with only one false positive, as previously mentioned. This finding aligns with research in South Africa, which investigated predictors of active PTB in 290 patients with trace results in the Ultra assay, 89 of whom were under five years old. In addition to clinical interpretation, the Ultra traces category contributed to the diagnosis of pulmonary tuberculosis. (5)

The analysis of different sample types and their Ultra assay positivity rates indicated that gastric juice had the highest positivity rate at 60%, followed by sputum and induced sputum at 28.6%. The higher positivity rates with gastric lavage, as noted in the referenced Cochrane review, can be attributed to these samples often being collected in hospital settings, where there is a greater likelihood of more advanced disease. (20)

Our study had some limitations. Being a single-center study with a small sample size may have led to less precise estimates of diagnostic parameters. Additionally, as it was conducted at a tuberculosis referral center and did not include basic health units, there might be a selection bias, potentially resulting in higher positive rates with the method.

Despite these limitations, this is the first Brazilian study to evaluate the Ultra assay for diagnosing PTB in an exclusively pediatric population. We conclude that the Ultra assay significantly aids in diagnosing PTB among children, proving to be a valuable tool for identifying paucibacillary forms of the disease suitable for initial screening. Although it is an important method, it should not be used in isolation since a negative result does not rule out the disease. (2,11) Laboratory tests must be complemented by clinical evaluations, and the MoH SS should be utilized to diagnose PTB, thereby enhancing diagnostic accuracy and improving the management of pediatric tuberculosis.

Referências:

1. Brazil. Ministério da Saúde. Recomendações para o controle da tuberculose. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. Available from: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/publicacoes/2021/recomendacoes-para-o-controle-da-tuberculose>. Accessed 17 Jul 2024.
2. Organização Mundial da Saúde. Relatório Global de Tuberculose 2021. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240046764>. Acesso em: 17 jul. 2024.
3. March M de F, Aurilio R. Laboratorial diagnosis of Childhood tuberculosis. *Residência Pediátrica*. 2017 Oct;7(Supl):27–31.

4. Brazil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas. Revogação da Nota Técnica No 22/2018-CGPNCT/DEVIT/MS sobre a indisponibilidade temporária da rifampicina 300mg cápsula e rifampicina suspensão oral 20mg/ml para o tratamento da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis*. [cited 2022 Jan 10]. Available from: <https://central3.to.gov.br/arquivo/472141/>.
5. Dowling WB, Whitelaw A, Nel P. Tracing TB: Are there predictors for active TB disease in patients with Xpert Ultra trace results? *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2021 Nov 2 [cited 2021 Nov 8]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971221008456>
6. Kay AW, Ness T, Verkuil SE, Viney K, Brands A, Masini T, et al. Xpert MTB/RIF Ultra assay for tuberculosis disease and rifampicin resistance in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022 Sep 6;2022(9).
7. Kaur H, Vishal Guglani, Singhal L, Shivani Randev, Kumar P, Gupta V. The new Xpert *Mycobacterium tuberculosis*/rifampicin (MTB/Rif) Ultra assay in comparison to Xpert MTB/Rif assay for diagnosis of tuberculosis in children and adolescents. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2023 Dec 6;70(1).
8. Awa Ba Diallo, Edem VF, Arnould Fiogbe, Osman KA, Tolofoudie M, Amadou Somboro, et al. Diagnostic accuracy of Xpert® MTB/RIF Ultra for childhood tuberculosis in West Africa – a multicentre pragmatic study. *International journal of infectious diseases*. 2024 Mar 1;140:86–91.
9. World Health Organization. WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTF/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF. Geneva: World Health Organization; 2017. WHO/HTM/TB/2017.04. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
10. Center for Disease Control and Prevention. Clinical growth charts [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2019. Available from: https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm
11. Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro. Guia rápido: tuberculose:

atenção primária à saúde. 2ª ed. Rio de Janeiro: Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro; 2023. (Série F. Comunicação e Educação em Saúde).

12. Cardoso CAA, Rossoni AM de O, Rezende JM de, Aurilio RB, Santos RJFL dos, Ferrarini MAG, et al. String test: a potentially useful tool in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in Brazilian children and adolescents. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* [Internet]. 2022 Apr 4 [cited 2022 Jun 27];64. Available from: <https://www.scielo.br/j/rimtsp/a/HnLPLDYD3Y3vyFvm3SpYxgn/abstract/?lang=en>

13. Brazil. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; [data desconhecida]. Disponível em:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculos_e_brasil_2_ed.pdf. Acesso em: 17 jul. 2024.

14. Graham SM, Cuevas LE, Jean-Philippe P, Browning R, Casenghi M, Detjen A, et al. Clinical Case Definitions for Classification of Intrathoracic Tuberculosis in Children: An Update. 2015 Oct 15;61(suppl 3):S179–87.

15. Brazil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas. Revogação da Nota Técnica No 22/2018-CGPNCT/DEVIT/MS sobre a indisponibilidade temporária da rifampicina 300mg cápsula e rifampicina suspensão oral 20mg/ml para o tratamento da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis*. [citado em 10 jan. 2022]. Disponível em: <https://central3.to.gov.br/arquivo/472141/>.

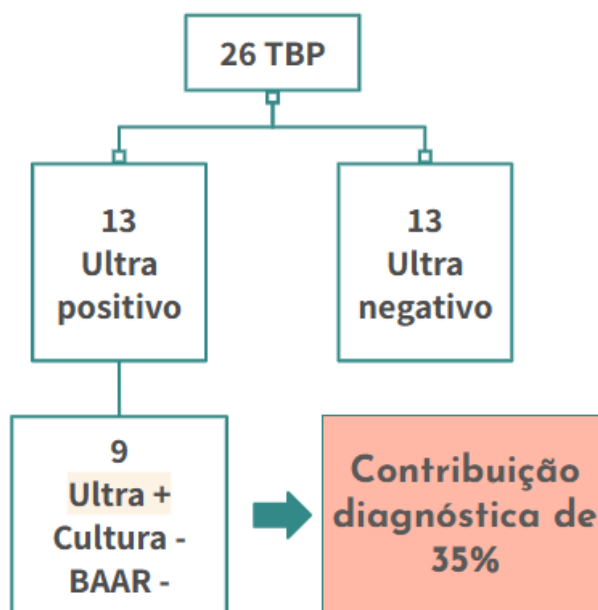
16. Ssengooba W, Iragena JDD, Nakiyingi L, Mujumbi S, Wobudeya E, Mboizi R, et al. Accuracy of Xpert Ultra in diagnosis of pulmonary tuberculosis among children in Uganda: a substudy from the SHINE trial. *J Clin Microbiol*. 2020;58. doi: 10.1128/JCM.00410-20.

17. Yadav R, Vaidya P, Mathew JL, Singh S, Rajiv Khaneja, Agarwal P, et al. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF ultra for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in children: a prospective cohort study. *Letters in Applied Microbiology*. 2020 Nov 28;72(3):225–30.

18. Aurilio RB, Luiz RR, Land MGP, Cardoso CAA, Kritski AL, Sant'Anna CC. O diagnóstico clínico e molecular da tuberculose pulmonar infantil e adolescente em centros de referência. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;53

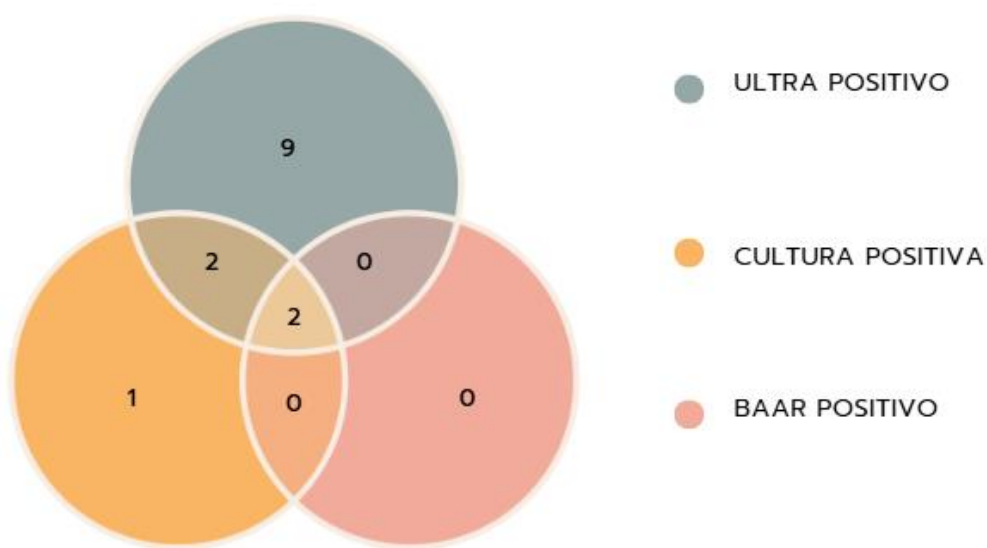
- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
19. Kay AW, González Fernández L, Takwoingi Y, Eisenhut M, Detjen AK, Steingart KR, et al. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra assays for active tuberculosis and rifampicin resistance in children. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020 Aug 27;
20. Kay AW, Ness T, Verkuijl SE, Viney K, Brands A, Masini T, et al. Xpert MTB/RIF Ultra assay for tuberculosis disease and rifampicin resistance in children. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2022 Sep 6;2022(9).

Figura 3: Comparação dos métodos diagnósticos (Ultra, Cultura e BAAR) na TBP - Contribuição do Ultra.



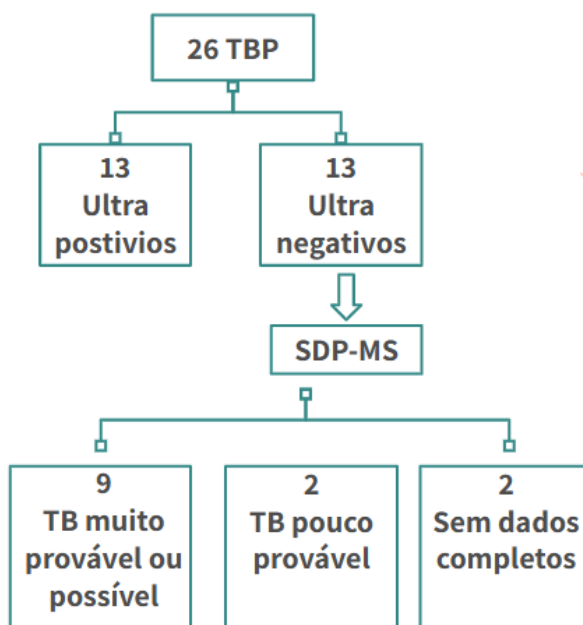
Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Figura 4: Diagrama de Venn dos diferentes resultados de testes diagnósticos: Ultra, Cultura e BAAR.



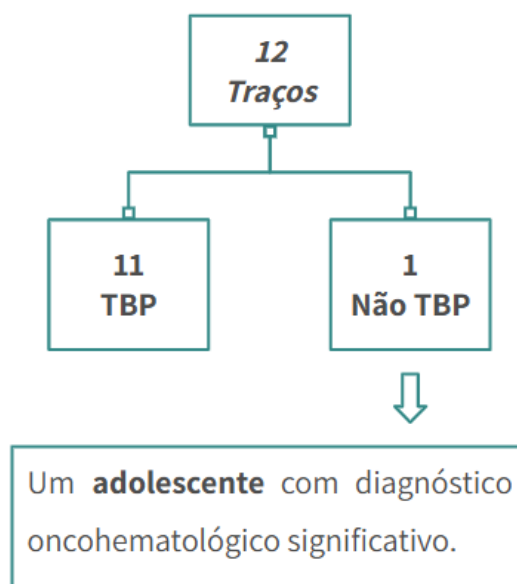
Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Figura 5: Casos diagnosticados de TBP com resultado negativo no Ultra x SDP-MS.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Figura 6: Casos com resultado *Traços* no Ultra e diagnóstico final do paciente.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

8. DISCUSSÃO

Neste estudo, relatamos a acurácia do Ultra no diagnóstico de TBP utilizando amostras respiratórias obtidas de crianças e adolescentes, que foram investigadas em um centro de referência no Rio de Janeiro. Sessenta e três por cento dos pacientes foram diagnosticados com TBP. O Ultra contribuiu para o diagnóstico em pouco mais de um terço dos participantes, em casos em que tanto BAAR quanto a cultura foram negativas. Metade dos resultados negativos do Ultra tiveram diagnóstico de TBP, reforçando que a negatividade micobacteriológica não exclui o diagnóstico e a necessidade de utilizar SDP-MS.

Um dos desafios ainda existentes é a ausência de um padrão-ouro em uma população onde obter amostras de alta qualidade é inerentemente difícil. O padrão de referência baseado em cultura, muito utilizado na população adulta, não pode ser aplicado da mesma forma considerando casos reais de TB infantil; as técnicas de cultura podem não detectar até 40% dos casos de TB pulmonar nessa faixa etária⁽³⁵⁾. Graham e colaboradores propuseram uma classificação para a TB em crianças considerando a limitação da cultura como método diagnóstico, a saber: TB confirmada, TB provável e TB improvável, levando em conta a presença ou ausência de confirmação bacteriológica⁽³¹⁾. No presente estudo, encontramos sensibilidade e especificidade do Ultra em relação ao diagnóstico final de TBP de 50% e 100%, respectivamente. Esse resultado é semelhante ao encontrado em uma revisão Cochrane de 2022, que avaliou o Ultra em crianças com menos de 15 anos de idade, num total de 25.937 participantes. A sensibilidade variou de 23,5% a 50,3%, e a especificidade foi superior a 98,2%⁽¹⁰⁾.

Ao utilizar a cultura como padrão de referência, a especificidade encontrada, em nossa população, foi de 76,5% e a sensibilidade de 80%. Esses achados são comparáveis a uma Coorte prospectiva realizada de julho de 2018 a fevereiro de 2019 em um hospital terciário no norte da Índia, com 156 crianças abaixo de 15 anos de idade e TBP presumida. A sensibilidade e especificidade encontradas, utilizando a cultura como padrão de referência, foi de 84,8% (IC 95%: 68,1-94,9) e 94,3%, respectivamente⁽³⁵⁾.

Ao comparar os três métodos utilizados em nosso estudo (Ultra, BAAR e Cultura), observamos que o Ultra contribuiu para o diagnóstico em pouco mais de um terço dos participantes, em casos em que tanto a baciloscopia quanto a cultura foram negativas. Comparativamente, um estudo semelhante realizado em 2019 na cidade do Rio de Janeiro,

demonstrou que o Xpert contribuiu para o diagnóstico em 9% quando o BAAR e os métodos de cultura foram negativos⁽³⁷⁾. Isso representa um aumento de 25% na contribuição diagnóstica com o uso do Ultra, encontrado no presente estudo.

Estudo realizado por Lin Sun e colaboradores, em 2019, demonstrou que a sensibilidade do teste Ultra em relação à cultura foi de 91% em casos de TBP confirmada bacteriologicamente. Já a especificidade do teste foi de 98%. Esses resultados indicam que o Ultra teve uma alta capacidade de detectar corretamente os casos de TBP confirmados pela cultura, demonstrando sua eficácia como uma ferramenta de diagnóstico precisa⁽³⁶⁾.

Em um estudo prospectivo realizado em três locais na África subsaariana, o Ultra detectou TB em 20 crianças adicionais que eram negativas na cultura. Dessas crianças, apenas duas tinham histórico de TB tratada anteriormente, o que poderia suscitar suspeitas de resultados falsos positivos no Ultra. Todas as crianças com resultados positivos no Ultra, mas negativas na cultura, apresentaram sintomas sugestivos de TB e melhoraram com o tratamento para TB, o que sugere que os casos eram compatíveis com TBP^(38,39).

Em nossa análise, observamos que metade dos pacientes com TBP apresentaram resultados negativos no Ultra. Assim fica evidente que embora o Ultra seja uma relevante ferramenta diagnóstica para a população pediátrica, caracteristicamente paucibacilífera, não deve ser utilizado de forma isolada⁽⁵⁾. Nossos resultados reforçam a importância da utilização do SDP-MS para o diagnóstico da TBP, cuja sensibilidade alcança até 88,9% e especificidade de até 86,5%⁽²³⁾.

Comparando os resultados entre adolescentes e crianças, o diagnóstico de TBP foi estabelecido em 80% (16/20) dos adolescentes e em 48% (10/21) das crianças. A taxa de positividade do Ultra foi de 31% (5/16) nos adolescentes e 80% (8/10) nas crianças (p-valor = 0,04). A maior positividade em crianças pode ser explicada pelos resultados de traços, que são interpretados como positivos em menores de 10 anos, conforme recomendações da OMS, levando a um maior número de diagnósticos positivos nessa faixa etária⁽¹⁰⁾. Por outro lado, nos adolescentes, tivemos uma maior taxa de resultado *Detectado* e cultura positiva simultânea. Esse fato pode ser devido a apresentação, nos adolescentes, da doença tipo adulto e, assim, possíveis diferenças na carga bacilar ou na capacidade de produzir amostras de escarro de qualidade em comparação com crianças mais novas⁽⁴⁰⁾.

Avaliando os pacientes com resultado *traços*, observamos que 11/12 dos pacientes com positividade nessa categoria foram diagnosticados com TBP, sendo apenas um falso positivo, detalhado anteriormente. Todos os nossos pacientes com resultado *Traços* tinham sintomas sugestivos de TBP e nunca haviam tido diagnóstico de TB. Esse dado é corroborado pelo estudo

de Wentzel e cols na África do Sul, com 290 pacientes, sendo 89 abaixo de 5 anos de idade, onde investigou-se os preditores de TBP ativa em pacientes com resultado de *Traços* no Ultra. Como resultado, os autores determinaram 3 preditores principais: Sintomas sugestivos de TB, amostras de TB Extrapulmonar (TBEP) e Ausência de TB anterior. Além da interpretação clínica adequada, a categoria de *Traços* foi introduzida para auxiliar no diagnóstico da forma paucibacilar da TB⁽⁹⁾.

Ao analisarmos os tipos de amostras e suas taxas de positividade pelo Ultra, observamos que o lavado gástrico apresentou uma taxa de positividade de 60%, seguido pelo escarro/escarro induzido, com 28,6%. Com base na revisão publicada na Cochrane, já citada anteriormente, a maior positividade do Ultra no lavado gástrico pode ser atribuída ao fato de que essa amostra é frequentemente coletada em ambiente hospitalar, onde há uma maior probabilidade de encontrar casos de doença em estágio avançado⁽²⁴⁾.

Apesar das limitações encontradas, trata-se do primeiro estudo brasileiro a abordar o Ultra na TBP na população exclusivamente pediátrica. Concluímos que o Ultra contribuiu para o diagnóstico da TBP na infância, representando uma ferramenta promissora nas formas paucibacilíferas da doença e deve ser utilizado como rastreio inicial, sempre que possível. Apesar de ser um método relevante ele não deve ser utilizado de forma isolada e seu resultado negativo não exclui o diagnóstico^(5,23). É imprescindível integrar exames laboratoriais com a avaliação clínica, dando ênfase à utilização do SDP-MS para o diagnóstico da TBP, para melhorar a precisão diagnóstica e o manejo da TB pediátrica.

9. LIMITAÇÕES

Nosso estudo teve algumas limitações. Primeiro, é um estudo de único centro, e o número de participantes é pequeno, o que pode ter levado a estimativas menos precisas para os parâmetros de desempenho diagnóstico. Além disso, foi realizado em um centro de referência para TB, não incluindo as unidades básicas de saúde, o que pode ter causado um viés de seleção e consequente alta positividade do método.

10. CONCLUSÕES

Concluimos que o Ultra auxiliou significativamente no diagnóstico de TBP em crianças, revelando-se uma ferramenta valiosa para identificar formas paucibacilares da doença adequadas para triagem inicial. Embora seja um método importante, não deve ser utilizado de forma isolada, pois um resultado negativo não descarta a doença. (2,11) Os exames laboratoriais devem ser complementados por avaliações clínicas, e o SDP-MS deve ser utilizado para diagnosticar a TBP, aumentando assim a precisão diagnóstica e melhorando o manejo da tuberculose pediátrica.

11. SUGESTÕES DO AUTOR

Para que possamos chegar o mais próximo possível da erradicação da tuberculose, precisamos falar sobre essa patologia, para que as pessoas conheçam os sinais e busquem ajuda e para que os profissionais de saúde possam ofertar esse auxílio da forma mais breve e adequada possível. Portanto, a conscientização sobre a tuberculose é ponto essencial no processo de prevenção e redução dos casos.

Em se tratando de diagnóstico, a tecnologia deve ser utilizada a nosso favor, sempre seguindo as recomendações vigentes. No entanto, a clínica permanece soberana. Um teste molecular, BAAR e/ou cultura negativos, não descartam a doença e, portanto, devem ser realizados e analisados levando-se em conta a história e a clínica do paciente.

A tuberculose é prevenível e tratável. Precisamos utilizar os recursos existentes para que nossas crianças e adolescentes alcancem a saúde plena e uma qualidade de vida digna.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022.**
2. 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, p. e17601, 4 abr. 2011.
3. SAÚDE, MINISTÉRIO DA. **Boletim epidemiológico - Tuberculose 2023**. Número especial, 2023.
4. **Global Tuberculosis Report 2023. Geneva: World Health Organization, 2023.** Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373828/9789240083851-eng.pdf?sequence=1>. Acesso em: 5 jun. 2024.
5. **WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 5: management of tuberculosis in children and adolescents.** Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240046764>>. Acesso em: 5 jun. 2023.
6. MARCH, M.; AURÍLIO, R. **Diagnóstico laboratorial da tuberculose na infância**. v. 7, n. 0, p. 27–31, 2017.
7. BARBOSA, A. P. F. **Guia Rápido Tuberculose: Atenção Primária à Saúde**. 2. ed. Rio de Janeiro, RJ: Secretaria Municipal De Saúde Do Rio De Janeiro, 2023.
8. SAÚDE, M. DA. **Manual de Recomendações para o Diagnóstico Laboratorial de Tuberculose e Micobactérias não Tuberculosas de Interesse em Saúde Pública no Brasil**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2022.
9. DOWLING, W. B.; WHITE LAW, A.; NEL, P. Tracing TB: Are there predictors for active TB disease in patients with Xpert Ultra trace results? **International Journal of Infectious Diseases**, v. 114, p. 115–123, jan. 2022.
10. KAY, A. W. et al. Xpert MTB/RIF Ultra assay for tuberculosis disease and rifampicin resistance in children. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2022, n. 9, 6 set. 2022.
11. KAUR, Harveen; GUGLANI, Vishal; SINGHAL, Lipika; *et al.* The new Xpert Mycobacterium tuberculosis/rifampicin (MTB/Rif) Ultra assay in comparison to Xpert MTB/Rif assay for diagnosis of tuberculosis in children and adolescents. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 70, n. 1, 2023.
12. DIALLO, A. B. et al. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF Ultra for childhood tuberculosis in West Africa – a multicenter pragmatic study. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 140, p. 86–91, mar. 2024.

13. SAÚDE, MINISTÉRIO DA. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**. 2ª ed. 2019. Disponível em: [manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf \(saude.gov.br\)](https://saude.gov.br/publicacoes/boletim-recomendacoes-controle-tuberculose-brasil-2-ed.pdf)
14. PAI, M. et al. Tuberculosis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 2, n. 1, p. 16076, 27 out. 2016.
15. SAÚDE, SECRETARIA MUNICIPAL DE. **Boletim epidemiológico: Tuberculose no município do Rio de Janeiro**. 3ª ed, 2024.
16. SAÚDE, SECRETARIA MUNICIPAL DE. **Guia rápido : tuberculose : atenção primária à saúde : transmissíveis**. -- 2. ed. -- Rio de Janeiro : Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, 2023.
17. SAÚDE, M. DA. **Brasil livre da tuberculose: plano nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública**. [s.l.] Ms, 2016.
18. **Fight to end tuberculosis | General Assembly of the United Nations**. , 4 jan. 2024. Disponível em: <<https://www.un.org/pga/73/event/fight-to-end-tuberculosis/>>. Acesso em: 3 jan. 2024
19. TAHAN, T. T.; GABARDO, B. M. A.; ROSSONI, A. M. O. Tuberculosis in childhood and adolescence: a view from different perspectives. **Jornal de Pediatria (Versão em Português)**, v. 96, p. 99–110, mar. 2020.
20. Roadmap towards ending TB in children and adolescents, third edition. Geneva: **World Health Organization**; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
21. SAÚDE, MINISTÉRIO DA. **Boletim epidemiológico - Tuberculose 2024**. Número especial. 2024.
22. DATASUS. Tabnet. Brasília, DF: **Ministério da Saúde**, 2022. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>. Acesso em: 5 ago. 2023.
23. BARBOSA, A. P. F. **Guia Rápido Tuberculose: Atenção Primária à Saúde**. 2. ed. Rio de Janeiro, RJ: Secretaria Municipal De Saúde Do Rio De Janeiro, 2023.
24. KAY, A. W. et al. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra assays for active tuberculosis and rifampicin resistance in children. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 8, 2020.
25. NICOL, M. P.; WHITELAW, A.; WENDY, S. Using Xpert MTB/RIF. **Current Respiratory Medicine Reviews**, v. 9, p. 187–192, jun. 2013.
26. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection. Geneva: **World Health Organization**; 2020.
27. NICOL, M. P. et al. ACCURACY OF XPERT MTB/RIF ULTRA FOR THE DIAGNOSIS OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN CHILDREN. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 37, n. 10, 2018.

28. SABI, I. et al. Xpert MTB/RIF Ultra assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a multicentre comparative accuracy study. **Journal of Infection**, v. 77, n. 4, p. 321–327, out. 2018.
29. SIGNORINO, C. et al. Diagnostic accuracy of Xpert ultra for childhood tuberculosis: A preliminary systematic review and meta-analysis. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 33, n. S27, p. 80–82, jan. 2022.
30. SSENGOOBA, W. et al. Accuracy of Xpert Ultra in Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis among Children in Uganda: a Substudy from the SHINE Trial. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 58, n. 9, p. e00410-20, 24 ago. 2020.
31. GRAHAM, Stephen M.; CUEVAS, Luis E.; JEAN-PHILIPPE, Patrick; *et al.* Clinical Case Definitions for Classification of Intrathoracic Tuberculosis in Children: An Update. **Clinical Infectious Diseases**, v. 61, n. suppl 3, p. S179–S187, 2015.
32. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children**. 2nd ed ed. Geneva: World Health Organization, 2014.
33. ROSSATO SILVA1, D. et al. Diagnosis of tuberculosis: a consensus statement from the Brazilian Thoracic Association. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, p. e20210054, 30 abr. 2021.
34. SAÚDE, MINISTÉRIO DA. **OFÍCIO CIRCULAR Nº6/2019/CGDR/DCCI/SVS/MS**. 2019.
35. YADAV, R. et al. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF ultra for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in children: a prospective cohort study. **Letters in Applied Microbiology**, v. 72, n. 3, p. 225–230, mar. 2021.
36. SUN, L. et al. A Test for More Accurate Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis. **Pediatrics**, v. 144, n. 5, p. e20190262, nov. 2019.
37. AURILIO, R. B. et al. The clinical and molecular diagnosis of childhood and adolescent pulmonary tuberculosis in referral centers. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, p. e20200205, 2020.
38. SABI, I. et al. Diagnosis of paediatric TB using Xpert[®] MTB/RIF Ultra on fresh respiratory samples. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 26, n. 9, p. 862–868, 1 set. 2022.
39. SCHAAF, H. S.; MARAIS, B. J. The Role of Xpert MTB/RIF Ultra in Diagnosing Pulmonary Tuberculosis in Children. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 200, n. 12, p. 1464–1465, 15 dez. 2019.
40. KAY, A. W. et al. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra assays for active tuberculosis and rifampicin resistance in children. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 8, 2020.

ANEXO 1 – Aprovação no CEP IPPMG

UFRJ - INSTITUTO DE PUERICULTURA E PEDIATRIA MARTAGÃO GESTEIRA DA



Continuação do Parecer: 3.064.471

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1235540.pdf	11/11/2018 20:02:44		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEEASSENTIMENTO.doc	11/11/2018 20:02:26	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito
Outros	RESPOSTASPENDENCIASCEP.docx	11/11/2018 19:58:44	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TBTRMTBPROJETOEP0811CEP.doc	11/11/2018 19:57:08	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito
Outros	Termodecompromisso.pdf	29/10/2018 17:07:26	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito
Outros	AnuenciaTBEP.pdf	29/10/2018 17:06:56	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	29/10/2018 17:05:52	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 07 de Dezembro de 2018

Assinado por:
Enaldo Goes Silva
(Coordenador(a))

UFRJ - INSTITUTO DE
PUERICULTURA E PEDIATRIA
MARTAGÃO GESTEIRA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: USO DO GENE-XPRT NO DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE PULMONAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Pesquisador: Rafaela Baroni Aurilio

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 76034317.8.0000.5264

Instituição Proponente: Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira - RJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.710.146

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo longitudinal, prospectivo, observacional e descritivo.

projeto já aprovado em 07 de Novembro de 2017.

São incluídos os pacientes com suspeita de TP segundo os médicos do IPPMG, cujas amostras respiratórias (escarro, escarro induzido, lavado gástrico, lavado brônquico e lavado broncoalveolar, serão submetidas à análise do TRM-TB, pesquisa direta de BAAR e cultura.

São excluídos os pacientes cujos resultados de exames não forem disponíveis pelo laboratório de micobacteriologia do HUCFF, e aqueles que não aceitarem assinar os termos de consentimento ou assentimento.

Após resultados dos métodos bacteriológicos, os casos serão classificados de acordo com os dados clínicos, epidemiológicos e radiológicos, a saber:

- TB confirmada = casos com sinais e sintomas sugestivos de TB e cultura positiva para M

UFRJ - INSTITUTO DE
 PUERICULTURA E PEDIATRIA
 MARTAGÃO GESTEIRA DA
 UNIVERSIDADE FEDERAL DO
 RIO DE JANEIRO



Continuação do Parecer: 4.710.146

tuberculosis em amostra respiratória

- TB provável = sinais e sintomas de TB e radiografia sugestiva de TB intratorácica, com pelo menos um dos quesitos: contato intradomiciliar com caso de TB, ou evidência de infecção pelo M tuberculosis (PPD reator)
- TB possível = sinais e sintomas de TB, com radiografia de tórax sugestiva de TB intratorácica, ou um dos quesitos: contato intradomiciliar com caso de TB, ou evidência de infecção pelo M tuberculosis (PPD reator)
- Não TB = sinais e sintomas de TB, mas com diagnóstico final de outra patologia

Participam do estudo todos os casos suspeitos de TP que realizaram o TRM-TB nas secreções respiratórias no laboratório de micobacteriologia do HUCFF . Não será feito cálculo amostral por se tratar de amostra de conveniência, onde todos os casos serão incluídos.

Quanto ao processo de coleta de dados, os dados serão extraídos dos prontuários dos pacientes durante e após a internação, e nos casos atendidos no ambulatório de Pneumologia Pediátrica, serão colhidos durante a consulta, para preenchimento do formulário de coleta de dados (Anexo 2) . Será solicitada assinatura do responsável do termo de consentimento livre e informado ,no caso de crianças e o de assentimento, pelo adolescente, nesta faixa etária (Anexo 2 e 3). O resultado do TRM-TB será emitido pelo laboratório de micobacteriologia do HUCFF, e será confrontado com os dados clínico-radiológicos que constam do prontuário.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral:

Estudar a contribuição do TRM-TB no diagnóstico de casos suspeitos de TB em crianças e adolescentes atendidos em um hospital universitário no Rio de Janeiro.

Objetivos específicos:

Em pacientes com suspeita clínica de TP no IPPMG de 0 a 13 anos descrever:

- 1) o perfil epidemiológico e clínico

UFRJ - INSTITUTO DE
PUERICULTURA E PEDIATRIA
MARTAGÃO GESTEIRA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO



Continuação do Parecer: 4.710.146

- 2) a proporção de exames TRM-TB solicitados e seus resultados;
- 3) a proporção de exames de baciloscopia concomitante ao TRM-TB na investigação diagnóstica;
- 4) a proporção de culturas concomitantes a TRM-TB na investigação diagnóstica;
- 5) a proporção de material clínico insuficiente para realização do TRM-TB
- 6) analisar o tempo decorrido, entre o primeiro atendimento na Unidade e: a) solicitação de exame para TB; , b) recebimento no laboratório, c) cadastramento no laboratório, d)liberação do resultado do exame, e) recebimento do resultado do exame pela equipe de saúde, f) início do tratamento anti-TB;
- 7) descrever a copositividade e conegatividade (TRM-TB, baciloscopia, cultura e sistema de pontuação do MS); dos tratamentos iniciados, 3.2.8) comparar ao nível exploratório, os resultados do TRM-TB em diversos espécimes respiratórios (escarro, escarro induzido, lavado gástrico, e lavado brônquico/broncoalveolar, e material do TC) com o Score de pontuação para TB, do Ministério da Saúde, nos menores de 10 anos

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os autores, há risco de quebra de confidencialidade, a ser minimizada, pois os pacientes não serão identificados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Emenda adequadamente apresentada. A inclusão de novos pesquisadores está aprovada.

Os autores pontuaram os riscos do trabalho adequadamente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos apresentados estão adequados e foram elaborados com base na Resolução 466 de 12/12/12 do Conselho Nacional de Saúde e com a Norma Operacional 001/2013 do Conselho Nacional de Saúde.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O Comitê de Ética em Pesquisa do IPPMG deliberou em Reunião Ordinária de seus membros parecer favorável à aprovação da presente emenda ao projeto de pesquisa. O projeto está em consonância com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12 e com a Norma Operacional do Conselho Nacional de Saúde nº 001/13.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme procedimentos definidos na Resolução CNS 466/12 do Conselho Nacional de Saúde

**UFRJ - INSTITUTO DE
PUERICULTURA E PEDIATRIA
MARTAGÃO GESTEIRA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO**



Continuação do Parecer: 4.710.146

(CNS) do Ministério da Saúde (MS), cabe ao pesquisador elaborar e apresentar os relatórios parciais, final ou de suspensão do projeto para serem apreciados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Desta forma, o CEP poderá acompanhar o desenvolvimento dos projetos de pesquisa por meio dos relatórios fornecidos pelo pesquisador responsável.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1711855_E1.pdf	30/04/2021 13:26:15		Aceito
Outros	EmendaXPERTTBP.docx	30/04/2021 13:24:58	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TBTRMTBPROJETO2CEPFINAL.doc	30/04/2021 13:22:03	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito
Outros	cartadeanuencia.pdf	09/10/2017 17:32:51	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	respostaspendenciascep.docx	09/10/2017 17:23:36	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TBTRMTBPROJETORafaVersaoCEPFINAL.doc	07/09/2017 07:47:08	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito
Outros	Anexo2.docx	07/09/2017 07:23:13	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito
Outros	Anexo1.docx	07/09/2017 07:22:40	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Anexo3e4.docx	07/09/2017 07:21:14	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	07/09/2017 07:19:52	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UFRJ - INSTITUTO DE
PUERICULTURA E PEDIATRIA
MARTAGÃO GESTEIRA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: USO DO GENE-XPRT NO DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE PULMONAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Pesquisador: Rafaela Baroni Aurilio

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 76034317.8.0000.5264

Instituição Proponente: Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira - RJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.079.205

Apresentação do Projeto:

Emenda ao protocolo CAAE número 02173518.2.0000.5264, aprovado no CEP a 13 de maio de 2021, do projeto intitulado Uso de Gene-Xpert no diagnóstico da Tuberculose extrapulmonar em crianças e adolescentes.

Objetivo da Pesquisa:

A emenda se refere à seguinte:

Solicitar a inclusão da realização da Line Probe Assay (LPA) nos casos de tuberculose do referido projeto, cuja resistência à rifampicina seja detectada pelo Xpert.

A LPA é um teste baseado em fitas contendo DNA, capaz de determinar o perfil de resistência do *Mycobacterium tuberculosis* por meio da ligação de produtos da amplificação do DNA.

Objetivo do projeto original:

Estudar a contribuição do TRM-TB no diagnóstico de casos suspeitos de TB em crianças e adolescentes atendidos em um hospital universitário no Rio de Janeiro. Serão incluídos pacientes com suspeita de TP segundo os médicos do IPPMG, cujas amostras respiratórias (escarro, escarro induzido, lavado gástrico, lavado brônquico e lavado broncoalveolar, serão submetidas à análise do TRM-TB, pesquisa direta de BAAR e cultura.

**UFRJ - INSTITUTO DE
PUERICULTURA E PEDIATRIA
MARTAGÃO GESTEIRA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO**



Continuação do Parecer: 5.079.205

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Já avaliados e aprovados anteriormente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Acréscimos ao texto original foram incorporados nos tópicos: introdução, justificativa, e métodos (variáveis).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O Comitê de Ética em Pesquisa do IPPMG deliberou em Reunião Ordinária de seus membros parecer favorável à aprovação da presente emenda ao projeto de pesquisa. O projeto está em consonância com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12 e com a Norma Operacional do Conselho Nacional de Saúde nº 001/13.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP-IPPMG relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1847448_É2.pdf	22/10/2021 17:01:10		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TBTRMTBPROJETOTBPLPA.doc	22/10/2021 16:58:54	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito
Outros	EmendaCEPIPPMGNIHEMSTBP.doc	22/10/2021 16:58:07	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito
Outros	EmendaXPERTTBP.docx	30/04/2021 13:24:58	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TBTRMTBPROJETO2CEPFINAL.doc	30/04/2021 13:22:03	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito
Outros	cartadeanuencia.pdf	09/10/2017 17:32:51	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito

**UFRJ - INSTITUTO DE
PUERICULTURA E PEDIATRIA
MARTAGÃO GESTEIRA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO**



Continuação do Parecer: 5.079.205

Recurso Anexado pelo Pesquisador	respostaspendenciascep.docx	09/10/2017 17:23:36	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TBTRMTBPROJETORafaVersaoCEPFI NAL.doc	07/09/2017 07:47:08	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito
Outros	Anexo2.docx	07/09/2017 07:23:13	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito
Outros	Anexo1.docx	07/09/2017 07:22:40	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Anexo3e4.docx	07/09/2017 07:21:14	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	07/09/2017 07:19:52	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 04 de Novembro de 2021

Assinado por:
MARIANA TSCHOEPKE AIRES
(Coordenador(a))

UFRJ - INSTITUTO DE
PUERICULTURA E PEDIATRIA
MARTAGÃO GESTEIRA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Uso de Gene-Xpert no diagnóstico da Tuberculose extrapulmonar em crianças e adolescentes

Pesquisador: Rafaela Baroni Aurilio

Área Temática:

Versão: 6

CAAE: 02173518.2.0000.5264

Instituição Proponente: Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira - RJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.157.701

Apresentação do Projeto:

Trata-se de resposta à pendências referente a Emenda de nº2, apontadas no parecer Nº 5.141.632

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral:

Contribuir para o conhecimento do papel diagnóstico do TRM-TB para crianças e adolescentes nos casos suspeitos de TBEP em um hospital da rede pública de saúde e em um hospital universitário, ambos no Rio de Janeiro.

Objetivos específicos:

Em pacientes com suspeita clínica de TBEP no IPPMG de 0 a 19 anos descrever:

- 1.o perfil epidemiológico e clínico
- 2.a proporção de exames TRM-TB solicitados e seus resultados;
- 3.a proporção de exames de baciloscopia concomitante ao TRM-TB na investigação diagnóstica;
- 4.a proporção de culturas concomitantes a TRM-TB na investigação diagnóstica;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Já avaliados anteriormente.

UFRJ - INSTITUTO DE
PUERICULTURA E PEDIATRIA
MARTAGÃO GESTEIRA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO



Continuação do Parecer: 5.157.701

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisadora apresentou carta resposta às pendências anteriores:

Pendência 1 - Não está claro no projeto se este teste será realizado para os novos participantes ou se será realizado também nos participantes que já passaram pela coleta.

RESPOSTA: Incluídos nas páginas 8 e 9, Descrição dos instrumentos aplicados (em azul): Na fase retrospectiva, os dados do HMRPS serão obtidos por meio da busca de amostras clínicas EP que foram submetidas ao TRM-TB através do software GAL (Gerenciador de Ambiente Laboratorial onde todo material processado no estado do Rio de Janeiro é cadastrado). Já os dados do IPPMG serão obtidos através do livro de registro do laboratório de Micobacteriologia do HUCFF. Uma vez selecionados os pacientes elegíveis, será feita a busca ativa dos dados nos prontuários, e registrados na ficha clínica. (Anexo 2). Nessa fase não haverá emprego da LPA nos casos em que houver detecção da resistência à RMP.

Na fase prospectiva, os dados dos pacientes internados serão coletados durante a internação, e nos casos atendidos nos ambulatórios de Pediatria geral e especialidades pediátricas, serão colhidos durante a consulta, para preenchimento do formulário de coleta de dados (Anexo 2). Será solicitada assinatura do responsável do termo de consentimento livre e informado, no caso de crianças (Anexo 3), e o de assentimento, pelo adolescente, nesta faixa etária (Anexo 4). O resultado do TRM-TB será emitido pelo laboratório de micobacteriologia do HUCFF, e será confrontado com os dados clínico-radiológicos que constam do prontuário. Nessa fase, caso resultado do TRM-TB evidencie resistência à RMP, a mesma amostra, inicialmente submetida ao referido método, será submetida à LPA.

CONCLUSÃO: PENDÊNCIA ATENDIDA

Pendência 2 - Caso faça para os participantes que já coletaram, e necessário informar aos responsáveis e crianças/adolescentes da inclusão desse teste e que utilizarão a amostra já coletada, além de submetê-los a novo TCLE.

RESPOSTA: Na fase retrospectiva, a LPA não será realizada (justificativa em azul no item 1, acima). Nessa fase não haverá emprego da LPA nos casos em que houver detecção da resistência à RMP.

CONCLUSÃO: PENDÊNCIA ATENDIDA

UFRJ - INSTITUTO DE
PUERICULTURA E PEDIATRIA
MARTAGÃO GESTEIRA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO



Continuação do Parecer: 5.157.701

PENDÊNCIA 3- Caso inclua apenas pacientes novos deve anexar novo TCLE incluindo o teste em questão.

RESPOSTA: Anexado novo TCLE e TALE, conforme solicitado.

CONCLUSÃO: A pesquisadora anexou ao TCLE e TALE aprovados anteriormente pelo CEP, o novo teste que será incluído caso evidencie resistência à RMP no primeiro teste. PENDÊNCIA ATENDIDA.

PENDÊNCIA 4- Anexar anuência do laboratório do HUCFF, esclarecendo que fará o teste adicionalmente, além dos já descritos.

RESPOSTA: A pesquisadora anexou à plataforma a carta de anuência do Laboratório de Micobacteriologia do HUCFF.

CONCLUSÃO: PENDÊNCIA APROVADA.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora anexou novo TCLE e TALE, nos quais inseriu o teste LPA caso o paciente apresente resistência à RMP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Foram respondidas todas as pendências de forma clara, não havendo mais considerações a fazer a Emenda está aprovada.

O Comitê de Ética em Pesquisa do IPPMG deliberou em Reunião Ordinária de seus membros parecer favorável à aprovação da presente emenda ao projeto de pesquisa. O projeto está em consonância com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12 e com a Norma Operacional do Conselho Nacional de Saúde nº 001/13.

Considerações Finais a critério do CEP:

Emenda aprovada após discussão com os membros do Comitê de Ética em Pesquisa do IPPMG. O/A pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais sobre o andamento do projeto até sua conclusão, quando deverá ser apresentado o relatório final sucinto com todas as informações relevantes, de acordo com o item XI.2.d da Resolução CNS Número 466, de 12 de dezembro de 2012.

**UFRJ - INSTITUTO DE
PUERICULTURA E PEDIATRIA
MARTAGÃO GESTEIRA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO**



Continuação do Parecer: 5.157.701

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1847457_E2.pdf	09/12/2021 09:54:23		Aceito
Outros	ANUENCIALPA.docx	09/12/2021 09:52:50	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito
Outros	RESPOSTAPARECEREPLPA.doc	09/12/2021 09:51:14	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEEASSENTIMENTOLPA.doc	08/12/2021 15:45:23	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TBTRMTBPROJETOEPLPA2.doc	08/12/2021 15:44:02	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TBTRMTBPROJETOEPLPA.doc	22/10/2021 14:18:35	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito
Outros	EmendaCEIIPPMGNIHEMSTBEP.doc	22/10/2021 14:18:18	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TBTRMTBPROJETOEP2CEP.doc	11/05/2021 13:51:03	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito
Outros	EmendaXPERTTBEP.docx	11/05/2021 13:50:39	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEEASSENTIMENTO.doc	11/11/2018 20:02:26	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito
Outros	RESPOSTASASPENDENCIASCEP.docx	11/11/2018 19:58:44	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TBTRMTBPROJETOEP0811CEP.doc	11/11/2018 19:57:08	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito
Outros	Termodecompromisso.pdf	29/10/2018 17:07:26	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito
Outros	AnuenciaTBEP.pdf	29/10/2018 17:06:56	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	29/10/2018 17:05:52	Rafaela Baroni Aurilio	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

APÊNDICE 1 – Ficha Clínica para coleta de dados

Versão de 24/10/2016		FICHA CLÍNICA - Tuberculose na Infância (Parte 1)		Folha 1/4		
Paciente (Para manter o sigilo, digite SOMENTE TODAS as primeiras letras do nome completo do paciente)						
Número do Prontuário	Data de Nascimento	Idade	Sexo	NATURALIDADE		
				Cidade	UF	
Nome da Mãe						
Logradouro (rua, número, complemento)				CEP		
Bairro	Cidade		UF	Telefone		
Etnia (autorelatada) - Das seguintes opções, qual melhor descreve a sua etnia?			1- Branco(a) 2- Pardo(a) 3- Negro(a) 4-Indígena(a) 5-Asiático(a) 6-Mestiço(a) 7-Não sei 8-Não quero responder			
ESTADO NUTRICIONAL						
<input type="checkbox"/> < Percentil 3 <input type="checkbox"/> (>ou= percentil 3) e (<ou= percentil 10) <input type="checkbox"/> > percentil 10			EXAME FÍSICO			
<input type="checkbox"/> Sem informação			Peso (Kg)	Altura (m)		
DADOS EPIDEMIOLÓGICOS (Contatos)						
Contato com TB Pulmonar (pode-se marcar mais de uma opção)				Nos últimos 2 anos		
<input type="checkbox"/> Sem contato <input type="checkbox"/> Mãe <input type="checkbox"/> Pai <input type="checkbox"/> Irmãos <input type="checkbox"/> Avós <input type="checkbox"/> Tios <input type="checkbox"/> Outros <input type="checkbox"/> Sem Info				<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		
SITUAÇÃO VACINAL (BCG)						
Não vacinado	Vacinado <2 anos	Vacinado >2 anos	Revacinado <2 anos	Revacinado >2 anos	Não sabe	Sem informação

EXAME CLÍNICO

EXAME DE OUTROS ÓRGÃOS	SIM	NÃO	Sem informação	EXAME DE OUTROS ÓRGÃOS	SIM	NÃO	Sem informação
Hepatomegalia				Dor óssea			
Esplenomegalia				Conjuntivite Flictenular			
Ascite				Convulsão			
Gânglios palpáveis				Sinais meníngeos			
Eritema nodoso							
EXAME RESPIRATÓRIO	SIM	NÃO	Sem informação	EXAME RESPIRATÓRIO	SIM	NÃO	Sem informação
Esteriores crepitantes				Murmúrio vesicular reduzido			
Esteriores subcrepitantes				Murmúrio vesicular abolido			
Sibilos				Sopro tubário			

EXAME CARDIOLÓGICO

Ausculta cardíaca alterada?	SIM	NÃO	Sem informação	Se sim, qual?
-----------------------------	-----	-----	----------------	---------------

EXAME DE RX DE TÓRAX (marque todos os que se aplicam)

- ☐ Adenomegalia hilar
 ☐ Padrão Miliar
 ☐ Condensação ou Infiltrado > ou + 2 semanas inalterado
- ☐ Condensação ou Infiltrado > ou = 2 semanas piorando
 ☐ Condensação ou Infiltrado < 2 semanas
- ☐ Derrame Pleural
 ☐ Normal
 ☐ Cavitação
 ☐ Sem informação

Outros (Discriminar)

OUTROS EXAMES DE IMAGEM

EXAME	LAUDO (se anormal)
-------	--------------------

Paciente (TEM QUE SER IGUAL AO INFORMADO NA PARTE 1) (Lembre-se que para manter o sigilo, digite SOMENTE TODAS as primeiras letras do nome completo do paciente)

OUTROS EXAMES**ESPÉCIME CLÍNICA:**

Data da solicitação do exame	Data do recebimento no laboratório	Data da liberação do resultado do exame	Data do recebimento do resultado do exame pela equipe de saúde	Realização		Resultado		RMP RES
				Não	Sem info	Neg (-)	Pos (+)	
BAAR								
/ /	/ /	/ /	/ /					
Cultura								
/ /	/ /	/ /	/ /					
TRM-TB								
/ /	/ /	/ /	/ /					

ANÁLISE DE OUTROS MATERIAIS

ANÁLISE DE OUTROS MATERIAIS	

EXAME ANTI-HIV

EXAME ANTI-HIV			
<input type="checkbox"/> Reagente	<input type="checkbox"/> Não reagente	<input type="checkbox"/> Não realizado	<input type="checkbox"/> Sem informação

EXAME HISTOPATOLÓGICO

EXAME HISTOPATOLÓGICO				
Não realiz.	Negativo	Compat. TB	Sem inf.	Espécime
				<input type="checkbox"/> Gânglio <input type="checkbox"/> Pleura <input type="checkbox"/> Pele <input type="checkbox"/> Osso <input type="checkbox"/> _____

TRATAMENTO ANTI-TB

TRATAMENTO ANTI-TB	
Data de início do tratamento anti-TB	
Houve modificação do tratamento anti-TB, caso tenha sido iniciado antes do resultado laboratorial?	
Após resultado de teste laboratorial, o Tratamento anti-TB...	<input type="checkbox"/> Foi iniciado <input type="checkbox"/> Foi mantido
Qual foi a conduta tomada quando houve resultado RIF resistente?	

APÊNDICE 2 - Termo de Consentimento Livre e Informado**Termo de Consentimento Livre e Informado**

Este formulário de consentimento pode conter algumas palavras que você pode não compreender. Por favor, peça ao médico do estudo ou aos seus auxiliares que expliquem o que você não entendeu claramente.

Objetivo deste estudo:

Você está sendo convidado a permitir que seu filho(a) participe deste estudo de pesquisa porque seu filho(a) está internado(a) com suspeita de tuberculose. O objetivo é estudar um exame para verificar a possibilidade do seu filho(a) estar com tuberculose pulmonar, chamado de Gene-Xpert, além de verificar se existem fatores que o coloquem em risco para ele ter adquirido a doença. . Você será convidado a responder um questionário que contém perguntas relativas aos motivos que podem ter influenciado na internação do seu filho com suspeita de tuberculose: se há alguém doente na família, se ele(a) foi vacinado com BCG, se ele(a) perdeu peso...

Tanto a sua participação, quanto a de seu (sua) filho (a) é voluntária, e estará contribuindo para um melhor entendimento sobre a ocorrência de pneumonias em crianças, visando prevenir esta doença na nossa população.

Compensação por participação:

Você ou seu (sua) filho (a) não receberão nenhuma recompensa financeira por participar deste estudo e não haverá despesas de sua parte para que ele (a) participe da pesquisa.

Interrupção do estudo:

Seu (sua) filho (a) poderá desistir a qualquer momento, sem prejuízo no tratamento. Sua decisão de retirar seu filho não envolverá penalidades. Você deverá informar aos médicos da equipe se optar por retirar seu (sua) filho (a) do estudo.

Os resultados do estudo serão divulgados em revistas médicas e congressos científicos, mas sem mencionar o nome de nenhum dos pacientes e/ou de seus pais/responsáveis, isto é, a identidade do seu filho será mantida em sigilo.

Consentimento para participar:

Eu confirmo que li e compreendi essa declaração de Consentimento Livre e Informado, e tive a oportunidade de fazer perguntas sobre a participação do meu (minha) filho (a). Eu dou livremente meu consentimento para meu filho participar deste estudo.

Forem-me concedidos tempo e oportunidade para ler cuidadosamente as informações, para discuti-las com outras pessoas e decidir por participar ou não deste estudo.

Os médicos me informaram verbalmente e por escrito os objetivos e procedimentos do estudo.

A participação do meu filho(a) é de minha livre e espontânea vontade. Posso retirar meu consentimento em participar a qualquer momento, e sem dar motivos. Isto não resultará em nenhuma desvantagem para meu posterior tratamento médico.

Receberei uma cópia deste consentimento para guardá-la comigo.

Nos próximos dias, se tiver qualquer dúvida sobre sua participação neste estudo, favor entrar em contato com Dr^a Rafaela Baroni Aurilio (médica responsável), através do telefone 3839-3842 (CEP/IPPMG), ou pelo e-mail rafabaroni@yahoo.com.br.

Nome do paciente: _____

Nome do responsável: _____

Assinatura do responsável: _____

Pessoa que recebe o consentimento (letra de forma): _____

Assinatura de quem recebe o Consentimento: _____

Assinatura da pesquisadora: _____

Rio de Janeiro, ____/____/____

APÊNDICE 3 - Termo de assentimento de crianças e adolescentes

TERMO DE ASSENTIMENTO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Você está sendo convidado para participar da pesquisa **Diagnóstico de tuberculose extra-pulmonar na infância em casos suspeitos com emprego de teste rápido molecular (TRM-TB)**.

Seus pais ou responsáveis permitiram que você participe. Queremos saber como se pode melhorar o diagnóstico de tuberculose em crianças e adolescentes. Ainda hoje este diagnóstico não é fácil. A tuberculose é uma doença contagiosa que passa de pessoa para pessoa, mas que tem tratamento. A pessoa fica curada se tomar os remédios por 6 meses. Por isso é importante descobrir se a pessoa tem tuberculose, pois ela pode começar logo o tratamento e ficar curada mais rápido e evitar transmitir a doença para outras pessoas.

No momento você está fazendo exames para saber se está com tuberculose e poder começar o tratamento. Um desses exames é a coleta de escarro (ou de outro material, como o aspirado brônquico ou alguma biópsia, conforme o caso).

Se for exame de escarro, basta você tossir e escarrar dentro de um pote que será enviado a um laboratório. Não há nenhum incômodo; basta saber tossir e escarrar.

Se for um aspirado brônquico, o médico que está atendendo você poderá dar mais detalhes, mas em resumo, você deverá ser submetido a uma broncoscopia após ser sedado. O material será colhido de dentro de seu pulmão por um aparelho chamado broncoscópio. Se for este o seu caso, poderá haver incômodos pela anestesia e pelo fato de que após o exame você deverá ficar em observação por algumas horas, antes de ir para casa.

Se para o seu caso for indicada uma biópsia, dependendo do seu problema o médico que o assiste explicará os detalhes mais importantes, conforme a sua doença e se existe a possibilidade de ocorrência de dor ou algum incômodo por causa do exame.

O que nós desejamos é que você nos autorize, a saber, o resultado de algum desses exames que serão feitos no laboratório com o material que for enviado.

Você precisa saber que também existem algumas coisas boas que podem acontecer com a sua participação nesta pesquisa. Quando a gente tiver os resultados desta pesquisa, provavelmente vai ser possível descobrir se muitas pessoas tem tuberculose em algumas horas.

Ninguém vai saber que você está participando deste trabalho. Nós não vamos falar com as outras pessoas, nem vamos dar a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser colocados em revistas, mas sem identificar as crianças e adolescentes que participaram da pesquisa. Os seus resultados serão anotados no seu prontuário.

Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu, não terá nenhum problema se desistir. Você não irá receber dinheiro ou alguma compensação para participar da pesquisa, a não ser tentar chegar ao diagnóstico da sua doença o mais rápido possível.

Se você tiver alguma dúvida, pode perguntar ao pesquisador Rafaela Baroni pelo telefone 3938-4748

Eu _____ aceito participar da pesquisa **Diagnóstico de tuberculose pulmonar na infância em casos suspeitos com emprego de teste rápido molecular (TRM-TB)** que vai estudar o valor de um teste rápido para descobrir se a pessoa tem tuberculose. Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir que ninguém vai ficar zangado e nem prejudicar o meu tratamento. Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis. Recebi uma cópia deste termo de assentimento que li e concordo em participar da pesquisa.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de _____