



Data de Submissão: 01/03/2017  
Data de Aprovação: 26/04/2017

ARTIGO ORIGINAL

## Diagnóstico da tuberculose em crianças: qual o papel do hemograma e das provas de atividades inflamatórias?

### *Diagnosis of tuberculosis in children: the role of hemogram and inflammatory markers*

Tyane de Almeida Pinto<sup>1</sup>, Andrea Maciel de Oliveira Rossoni<sup>2,3</sup>, Cristina de Oliveira Rodrigues<sup>4</sup>, Marssoni Deconto Rossoni<sup>3,5</sup>, Tony Tannous Tahan<sup>2,4</sup>

#### Palavras-chave:

tuberculose,  
tuberculose/diagnóstico,  
criança,  
contagem de células  
sanguíneas,  
diagnóstico.

#### Resumo

Sabe-se que a tuberculose infantil é uma questão de saúde pública mundial, porém negligenciada em relação ao seu diagnóstico e tratamento. Como a doença na infância é paucibacilar a confirmação laboratorial ocorre na minoria dos casos. Sendo assim, utilizam-se critérios clínicos, epidemiológicos, radiológicos e laboratoriais para confirmação diagnóstica. Esse estudo revisou a literatura buscando como o hemograma e as provas de atividades inflamatórias poderiam corroborar com esse diagnóstico. Existem poucos estudos na literatura sobre esse tema, sendo descrito que o achado mais comum, em relação ao hemograma é anemia de doença crônica (normocrômica e normocítica), com leucograma inespecífico e plaquetose. Talvez o que mais ajude, para suspeição desse diagnóstico, seja a ausência de leucocitose, comum num quadro agudo pulmonar febril. As provas de atividades inflamatórias são classicamente elevadas, porém alguns estudos questionam o valor do VHS como auxiliar no diagnóstico da tuberculose. Outros parâmetros laboratoriais requerem mais estudos para terem utilidade comprovada no rastreio e diagnóstico da doença na infância.

#### Keywords:

blood,  
counting cels,  
child,  
diagnosis,  
tuberculosis.

#### Abstract

It is known that childhood tuberculosis (TB) is a global public health problem, although the diagnosis and treatment of TB are neglected. Few cases are confirmed by laboratory tests because TB is paucibacillary in childhood. Therefore, clinical, epidemiological, radiological, and laboratory criteria are used for diagnostic confirmation. This study reviews the literature to determine the role of hemogram and tests of inflammatory markers in diagnosis. Few studies have addressed this subject and the most common findings in the hemogram are anemia of chronic disease (normochromic and normocytic) with a non-specific leukogram and platelet disorders. The most important factor in the clinical suspicion of TB may be the absence of leukocytosis, which is common in acute febrile respiratory illnesses. The levels of inflammatory markers are usually high, but some studies question the value of ESR for the diagnosis of TB. Future studies will help confirm the usefulness of other laboratory parameters in the screening and diagnosis of TB in children.

<sup>1</sup> Médico Residente em Infectologia Pediátrica - Complexo Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (CHC - UFPR), Curitiba, PR, Brasil.

<sup>2</sup> Médico do Serviço de Infectologia Pediátrica do CHC - UFPR, Curitiba, PR, Brasil.

<sup>3</sup> Professor do Departamento de Medicina - Universidade Estadual de Ponta Grossa.

<sup>4</sup> Professor do Departamento de Pediatria - UFPR, Curitiba, PR, Brasil.

<sup>5</sup> Professor do Departamento de Clínica Médica - UFPR, Curitiba, PR, Brasil.

#### Endereço para correspondência:

Andrea Maciel Oliveira Rossoni.

Complexo Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná. Rua Gen. Carneiro, nº 181, Alto da Glória. Curitiba - PR, Brasil. CEP: 80060-900

## INTRODUÇÃO

A tuberculose é um problema de saúde pública mundial. A cada ano são notificados cerca de 70 mil novos casos no Brasil, com altas taxas de mortalidade em adultos e crianças. Segundo dados do Ministério da Saúde (MS) de 2016, o coeficiente de incidência de tuberculose no país apresentou uma redução de 20,2% entre os anos de 2006 (38,7/mil hab.) a 2015 (30,9/mil hab.) e o coeficiente de mortalidade foi reduzido em 21,4% de 2004 (2,8/100 mil hab.) a 2014 (2,2/100 mil hab.)<sup>1</sup>. Apesar desses avanços, ainda existem muitos desafios para se alcançar a meta final de eliminação da tuberculose: redução em 90% da taxa de incidência e 95% do coeficiente de mortalidade até 2035<sup>1</sup>.

Em 2016, a Organização Mundial da Saúde divulgou estatísticas relacionadas à faixa etária pediátrica (menores de 15 anos de idade), onde se estimou 1 milhão de casos de tuberculose no mundo, o que era equivalente a 10% do total de casos, com 210.000 óbitos em 2015<sup>2</sup>. Nos países de alta carga, como o Brasil, estima-se que a ocorrência de tuberculose em menores de 15 anos seja superior a 10% do total de casos<sup>3</sup>; porém, de acordo com os dados reportados pelo MS do Brasil em 2016 dentre os casos notificados no país, apenas 3,2% do total de casos foram em crianças<sup>4</sup>.

Apesar das crianças serem responsáveis por 10 a 20% da carga global de tuberculose no mundo, ainda são negligenciadas no que se refere ao diagnóstico e formulações terapêuticas adequadas<sup>3</sup>.

Os casos de tuberculose em pediatria são subnotificados provavelmente devido à dificuldade no seu diagnóstico. Como a tuberculose na infância é paucibacilar, com dificuldade na confirmação laboratorial, o seu diagnóstico se baseia numa combinação de critérios clínicos, epidemiológicos, radiológicos e laboratoriais. A combinação de alguns desses critérios é normatizada no Brasil por um escore de pontos, o qual define probabilidades do quadro ser devido à tuberculose, orienta a terapêutica ou investigação de novas afecções<sup>5</sup>.

Dentre os critérios, os mais utilizados no diagnóstico são os sintomas clínicos sugestivos da doença, a história de contato com adulto bacilífero, a prova tuberculínica reatora e as alterações radiológicas. Os exames laboratoriais complementares inespecíficos não são critérios diagnósticos para a doença, porém resta a dúvida: poderiam ser auxiliares no diagnóstico?

Desta forma, este artigo se propõe revisar a literatura e descrever as implicações que o hemograma e as provas de atividades inflamatórias apresentam no diagnóstico da tuberculose em crianças.

## ALTERAÇÕES LABORATORIAIS - HEMOGRAMA

Várias alterações hematológicas têm sido descritas em associação com a tuberculose. O achado mais comum é a anemia de doença crônica, normocrômica e normocítica<sup>6</sup>,

assim como o número total das hemácias, que encontra-se diminuído<sup>7</sup>.

O leucograma é variado, podendo apresentar: neutropenia, leucopenia, linfopenia, linfocitose, leucocitose e monocitose<sup>6</sup>. Nos casos mais agudos pode aparecer linfopenia e na evolução, monocitose. Talvez o que mais ajude seja a ausência de leucocitose importante num quadro agudo pulmonar, o que poderia levar a pensar na tuberculose. Porém, devido à falta de especificidade dessas alterações, são de pouca ajuda para o diagnóstico<sup>8</sup>.

Em relação às plaquetas, existe uma associação de trombocitose com tuberculose em atividade<sup>6,9</sup>. Sahin et al.<sup>9</sup> compararam pacientes com tuberculosas pulmonar, pneumonia bacteriana e controles saudáveis e demonstraram essa alteração em 44% dos pacientes do grupo tuberculose, com significância estatística em comparação aos demais grupos. Recentemente, vem sendo demonstrado, em adultos, que nas cavitações ocasionadas pela tuberculose há formação de microtrombos plaquetários como mecanismo de defesa. Somente a plaquetose esteve associada com uma maior extensão de lesão evidenciada radiologicamente.

O VPM (volume plaquetário médio) esteve mais baixo em pacientes com a doença, porém não refletia a gravidade da mesma, portanto, seu uso não é recomendado como marcador da doença em sua fase aguda<sup>10</sup>. Contudo em alguns casos, como na tuberculose disseminada ou miliar, pode haver plaquetopenia, como Singh descreveu<sup>6</sup>.

Uma alteração no hemograma não muito comum, mas que pode ocorrer é a pancitopenia, que, quando associada à febre, esplenomegalia e hiperferritinemia, caracteriza a síndrome hemofagocítica - doença que pode ser desencadeada pela tuberculose. Apesar de ser classicamente associada aos vírus Epstein-Barr e citomegalovírus, novos casos associados à tuberculose têm sido relatados<sup>11,12</sup>. Nestes casos podem ocorrer também alterações no coagulograma<sup>13</sup>. Desta forma, esse diagnóstico sempre deve ser lembrado, principalmente em pacientes com má resposta ao tratamento da tuberculose, tendo em vista sua gravidade<sup>11-13</sup>.

Na maioria das vezes, todas as alterações no hemograma se resolvem com o tratamento antituberculostático<sup>6</sup>.

## ALTERAÇÕES LABORATORIAIS - PROVAS DE ATIVIDADES INFLAMATÓRIAS

Em pacientes com TB ativa é evidenciada associação com aumento de reagentes de fase aguda - velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa - (VHS e PCR, respectivamente)<sup>7,9</sup>. Porém, o que historicamente sempre foi reconhecido, atualmente tem sido questionado em relação à sua efetividade para prever este diagnóstico.

Estudos em adultos mostram aumento de VHS em até 99% dos casos de tuberculose, porém, sabe-se atualmente da baixa acurácia deste exame, visto ser positivo em diversas

outras doenças não tuberculosas. Além disso, seu aumento pode estar ausente nas crianças com tuberculose<sup>14</sup>.

Al-Marri e Kirkpatrick<sup>15</sup> avaliaram o resultado de VHS de todos os casos registrados como tuberculose no Programa Nacional do Qatar de 1983 a 1996, em crianças até 14 anos. Encontraram que o valor de VHS era estatisticamente maior em crianças sintomáticas, como também naquelas com cultura positiva. Não perceberam diferença em relação ao sítio da tuberculose (pulmonar ou extrapulmonar), idade dos pacientes ou reatividade da prova tuberculínica. Porém, ressaltaram que há uma grande diversidade de valores individuais de VHS, com sobreposições consideráveis. Além de crianças doentes apresentarem exames normais, havia crianças normais com exames alterados, o que torna difícil avaliar como os valores individuais dos pacientes poderiam ser úteis em diagnosticar ou excluir a tuberculose.

Niu et al.<sup>16</sup> publicaram um estudo que comparavam procalcitonina, proteína C reativa, Interleucina-10 e VHS em adultos com pneumonia bacteriana aguda e adultos com tuberculose pulmonar; concluíram que tanto a procalcitonina quanto a proteína C reativa e a interleucina-10 apresentaram valores mais elevados em pacientes com pneumonia do que com tuberculose, enquanto o exame de VHS era igualmente aumentado nas duas enfermidades. Porém, evidenciaram que o VHS estava ligado à atividade da TB, sendo esse o parâmetro, dentre os estudados, mais associado à tuberculose. A procalcitonina apresentou uma sensibilidade e especificidade melhor em relação a todos os testes, porém os autores sugeriram que novos estudos devam ser desenvolvidos para confirmar estes achados.

Alguns eletrólitos já foram investigados, também sem muito sucesso. Luterotti et al.<sup>17</sup> avaliaram a possibilidade da dosagem de zinco e cobre ser utilizada como parâmetro indicativo de acompanhamento para avaliar a persistência ou recorrência da infecção, porém concluíram que os mesmos não são específicos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sabe-se que a tuberculose é uma doença endêmica no Brasil, provavelmente com grande número de subdiagnósticos em crianças. A dificuldade da confirmação diagnóstica se dá principalmente porque as crianças são paucibacilares. Na literatura atual, poucos estudos descrevem as alterações do hemograma e das provas de atividade inflamatória na tuberculose.

O hemograma mostra anemia normocrômica e normocítica, além de alterações inespecíficas na série branca. Parece haver associação de trombocitose com tuberculose em atividade. O VHS, isoladamente, não mostra muita importância, no entanto, quando se encontra elevado, associado a sintomatologia sugestiva, pode ajudar no diagnóstico. Outros marcadores de resposta inflamatória (PCR, procalcitonina, IL-10) necessitam de mais estudos.

De um modo geral, novos estudos descrevendo os valores preditivos positivos e negativos, destes exames, devem ser demonstrados.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. 2016;47(13):1-5. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. [acesso 2017 Jul 26]. Available from: <http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/24/2016-009-Tuberculose-001.pdf>
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016. [acesso 2017 Jul 26]. Disponível em: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
3. Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *N Engl J Med*. 2012;367(4):348-61. PMID: 22830465 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1008049>
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. SINAN (DBF fev 2017).
5. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil [Internet]. 2011. [acesso 2017 Jul 26]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_recomendacoes\\_controle\\_tuberculose\\_brasil.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil.pdf)
6. Singh KJ, Ahluwalia G, Sharma SK, Saxena R, Chaudhary VP, Anant M. Significance of haematological manifestations in patients with tuberculosis. *J Assoc Physicians India*. 2001;49:788. PMID: 11837465
7. Rohini K, Surekha Bhat M, Srikumar PS, Mahesh Kumar A. Assessment of Hematological Parameters in Pulmonary Tuberculosis Patients. *Indian J Clin Biochem*. 2016;31(3):332-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12291-015-0535-8>
8. Farga V, Caminero J. Tuberculosis. Santiago: Mediterraneo; 2010.
9. Sahin F, Yazar E, Yildiz P. Prominent features of platelet count, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in pulmonary tuberculosis. *Multidiscip Respir Med*. 2012;7(1):38. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/2049-6958-7-38>
10. Gunluoglu G, Yazar EE, Veske NS, Seyhan EC, Altin S. Mean platelet volume as an inflammation marker in active pulmonary tuberculosis. *Multidiscip Respir Med*. 2014;9(1):11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/2049-6958-9-11>
11. Verma T, Aggarwal S. Childhood tuberculosis presenting with haemophagocytic syndrome. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2012;28(3):178-80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12288-011-0114-y>
12. Haque WM, Shuvo ME, Rahim MA, Mitra P, Samad T, Haque JA. Haemophagocytic syndrome in an adult suffering from pyrexia of unknown origin: an uncommon presentation of tuberculosis: a case report. *BMC Res Notes*. 2017;10(1):110. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13104-017-2434-y>
13. Cherif E, Bel Feki N, Ben Hassine L, Khalfallah N. Haemophagocytic syndrome with disseminated intravascular coagulation associated with tuberculosis. *BMJ Case Rep*. 2013;2013. pii:bcr2013008743. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2013-008743>
14. Yaranal PJ, Umashankar T, Harish SG. Hematological Profile in Pulmonary Tuberculosis. *Int J Health Rehabil Sci*. 2013;2(1):50-5.
15. Al-Marri MR, Kirkpatrick MB. Erythrocyte sedimentation rate in childhood tuberculosis: is it still worthwhile? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4(3):237-9.
16. Niu WY, Wan YG, Li MY, Wu ZX, Zhang LG, Wang JX. The diagnostic value of serum procalcitonin, IL-10 and C-reactive protein in community acquired pneumonia and tuberculosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(24):3329-33.
17. Luterotti S, Kordić TV, Letoja IZ, Dodig S. Contribution to diagnostics/prognostics of tuberculosis in children. II. Indicative value of metal ions and biochemical parameters in serum. *Acta Pharm*. 2015;65(3):321-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1515/acph-2015-0027>