



Tuberculose em idade pediátrica: características, incidência e distribuição geográfica (2000-2010)

Jean-Pierre Gonçalves^{1,5}, Arnaldo Cerqueira¹, Clara Machado¹, Filomena Carvalho², Sameiro Cruz³, Augusta Gonçalves⁴, Sofia Martins¹

1. Serviço de Pediatria, Hospital de Braga
2. Centro de Diagnóstico Pneumológico de Braga
3. Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados de Infias, Braga
4. Consulta de Patologia Respiratória, Serviço de Pediatria, Hospital de Braga
5. Saúde Comunitária, Escola de Ciências da Saúde, Universidade do Minho

Resumo

Introdução: A infecção por *Mycobacterium tuberculosis* (TB) continua a assumir-se como um grave problema de Saúde Pública. A incidência na população pediátrica em 2010, em Portugal, foi de 3,3 casos/100000 crianças com menos de 15 anos.

Este estudo tem por objectivo descrever os casos de TB, estimar as incidências e representar geograficamente a incidência de TB nas freguesias dos concelhos abrangidos pelo Centro de Diagnóstico Pneumológico de Braga (CDP) entre 2000 e 2010.

Métodos: Estudo observacional, transversal e descritivo de doentes (0-18 anos) com TB registados no CDP.

Resultados: Dos 28 casos de TB doença 18 (64%) correspondiam a doentes residentes no concelho de Braga. A mediana de idade foi de 13 [0-17] anos e 5 crianças tinham menos de 5 anos de idade. Cerca de 88% dos casos eram crianças nascidas em Portugal, existindo 6% de crianças provenientes da Roménia e do Brasil. A duração do tratamento (mediana) foi de 6 meses para as formas pulmonares e linfáticas e de 7 meses para TB pleural. A incidência anual estimada foi de 4,9 casos por 100 mil crianças, com o valor máximo em 2001 no Concelho da Póvoa de Lanhoso (30,1/100000). Relativamente ao concelho de Braga a incidência foi superior no ano de 2004 (9,2/100000). A análise estratificada por idade mostrou maior incidência para as crianças com idade ≥ 15 anos (5,2 casos/100000/ano). Globalmente os casos de TB distribuem-se pelas freguesias predominantemente urbanas e densamente povoadas.

Conclusão: Verificou-se uma diminuição muito discreta da incidência de TB nos 5 concelhos do distrito de Braga. O maior número de casos de TB por 100 mil crianças ocorreu nos adolescentes com idade entre os 15 e 18 anos, reflectindo provavelmente a entrada activa na comunidade onde permanece o potencial de transmissão. A distribuição geográfica

das incidências veio confirmar que as medidas políticas e de prevenção devem ser direccionadas para determinados grupos populacionais.

Palavras-chave: Tuberculose, incidência, crianças

Acta Pediatr Port 2012;43(3):104-10

Tuberculosis in children: characteristics, incidence and geographical distribution (2000-2010)

Abstract

Introduction: Tuberculosis infection (TB) continues to increase and represent a serious public health problem. In Portugal (2010), the incidence in children younger than 15 years-old was 3.3/100000. This study aims to characterize the TB cases, estimate the incidence and represent the geographical incidence of TB (2000 to 2010).

Methods: A cross-sectional and descriptive study of children (0-18 years) with TB was conducted.

Results: There were notified 28 cases of TB disease. Eighteen (64%) children lived in the county of Braga and the remaining 10 cases belonged to the counties of Vila Verde, Amares and Póvoa de Lanhoso. The median age was 13 [0-17] years-old and five children were younger than 5 years-old. About 88% of children were born in Portugal and 6% in Romania and Brazil. The duration of treatment (median) was 6 months for pulmonary and lymph forms and 7 months for pleural TB. An annual incidence of 4.9 cases per 100 000 children was estimated. The highest notified incidence of tuberculosis was observed, in 2001, in the county of Póvoa de Lanhoso (30.1 cases/100000 children). In Braga the TB incidence was higher in 2004 (9.2 cases/100000 children). Higher incidence for

Recebido: 23.11.2011
Aceite: 27.09.2012

Correspondência:
Pierre Gonçalves
Hospital de Braga, Sete Fontes, S. Victor
4710-243 Braga
pierre_3.14r@hotmail.com

children aged ≥ 15 years was observed (5.2 cases/100000 children per year). Geographic distribution showed that TB cases lives predominantly in urban and densely populated areas.

Conclusion: There was a very slight decrease in the incidence of TB in the five counties of Braga. The largest number of TB cases per 100 000 children occur in adolescents between 15 and 18 years, probably reflecting the entry in the community where the potential for transmission remains active. Most cases of TB occurred predominantly in urban and densely populated areas. It is important improve the efficiency of TB control policies and minimize their impact on our society.

Keywords: Tuberculosis; incidence; children

Acta Pediatr Port 2012;43(3):104-10

Introdução

Em Portugal a infecção por *Mycobacterium tuberculosis* (TB) continua a assumir-se como um grave problema de Saúde Pública, dado que a incidência é superior à verificada nos países vizinhos^{1,4}. Apesar de ainda ser o único país da Europa ocidental classificado como incidência TB intermédia (>20/100000), as taxas de notificação de 2001 a 2010 revelam um decréscimo anual médio de 6,4% e uma incidência em 2010 de 22,3/100000. Esta tendência aproxima Portugal da média Europeia e do limite que define os países de baixa incidência (<20/100000).

Relativamente à distribuição geográfica dos casos de TB a nível nacional as assimetrias têm-se vindo a atenuar, deixando de existir regiões de alta incidência⁵. Relativamente ao distrito de Braga observou-se em 2010 uma incidência de 19,4 novos casos de TB por 100 mil habitantes representando um acréscimo de 21 novos casos em relação ao ano de 2009 (17,0/100000). Esta tendência coloca o distrito de Braga muito perto do ponto de corte para ser classificado como área de incidência intermédia⁴.

Para além da variabilidade geográfica que caracteriza a TB também o grupo etário é uma variável importante na caracterização da doença^{6,7}. No grupo pediátrico as medidas e políticas de controlo de infecção têm sido limitadas pela dificuldade no diagnóstico e na ausência de uma definição consensual de caso.

Estimativas globais da Organização Mundial de Saúde publicadas em 2000 apontavam existirem 884016 casos de TB com menos de 15 anos (11% dos casos totais), sendo 75% dos casos originários dos 22 países com elevada incidência de TB⁸. Nos Estados Unidos da América (EUA), em 2007, e para o mesmo grupo etário (<15 anos) a incidência de TB foi 1,3 casos por 100 mil crianças (779 casos)⁹. A incidência foi menor no grupo etário entre os 5 e os 15 anos (0,8/100000) comparativamente com as crianças com idades entre 0 e os 4 anos (2,2/100000).

Os resultados publicados pela Direcção Geral de Saúde (DGS) em Março de 2011 relativos ao ano de 2010 identificaram a ocorrência de 48 novos casos de TB em crianças com menos de 15 anos, existindo 17 casos com menos de 5 anos. Recorrendo aos

dados populacionais do Instituto Nacional de Estatística (INE) estima-se, portanto, uma incidência de 3,3 casos/100000 crianças com menos de 15 anos, 2,8 casos/100000 crianças entre 5 e 15 anos e 3,0 casos/100000 crianças com idade inferior a 5 anos⁴. Tal como nos EUA a incidência de TB é menor nas idades compreendidas entre 5 e 15 anos pelo que tem sido denominado de “idade favorecida”⁷. Crianças com menos de 5 anos representam um grupo importante na epidemiologia da TB pois a progressão de infecção latente para doença é rápida (2 meses)¹⁰.

A maioria das crianças é infectada por conviventes, sendo a transmissão de 30-40%, mesmo perante casos índice não bacilíferos. A maioria das crianças infectadas com TB tem naturalidade do país residente, mas em muitos casos são filhos de pais imigrantes¹¹.

Dada a relevância e implicações deste importante problema de Saúde Pública no nosso país, entende-se como pertinente realizar um estudo descritivo que caracterize de forma detalhada a realidade desta patologia na população pediátrica.

Material e Métodos

Estudo observacional, transversal e descritivo de doentes com TB registados no Centro de Diagnóstico Pneumológico de Braga.

A população em estudo consistiu nos doentes com idade entre os 0 e 18 anos (não inclusive) dos concelhos de Braga, Vila Verde, Amares, Póvoa de Lanhoso e Vieira do Minho com TB, que foram registados no CDP de Braga, durante um período de tempo compreendido entre 2000 e 2010.

Para a recolha de dados foram analisados todos os registos em suporte informático de TB arquivados no CDP de Braga, no período de tempo compreendido entre 2000 e 2010, após processamento dos Modelos 145.10 (Registo de um caso de Tuberculose, confirmado ou provável, caso novo ou retratamento) e 145.11 (Dados complementares ao registo de caso de declaração de termo de tratamento) e acesso ao Sistema de Vigilância de Tuberculose (SVIG-TB).

Os dados demográficos, para cálculo das taxas de incidência, foram obtidos através do Instituto Nacional de Estatística (INE) e especificamente informação dos Censos 2001. Após ter sido realizada uma análise exploratória dos dados, introduzidos no programa Microsoft Excel 2007®, calcularam-se as incidências de TB, nos concelhos de Braga, Vila Verde, Amares, Póvoa de Lanhoso e Vieira do Minho no período de tempo preconizado, através da utilização da seguinte fórmula: incidência = (número de novos casos de cada tipo de tuberculose durante o ano / População residente no concelho no último dia do ano) * 100.000. Para o parâmetro população residente no concelho no último dia do ano, foi utilizado o valor referente à população residente obtido nos Censos de 2001, dado não estarem ainda disponíveis, no INE, os resultados definitivos dos Censos 2011.

Foi também realizada uma distribuição geográfica dos casos, por freguesia, através do SVIG-TB e software ArcMap 9.2 (ESRI, Redlands, CA, USA) (sistemas de informação geográfica). Foram utilizados mapas representativos das freguesias

dos concelhos agrupadas segundo a tipologia de áreas urbana e densidade populacional definida pelo INE como elementos orientadores da análise dos mapas subsequentes.

Posteriormente foi efectuada uma análise descritiva dos casos de TB registados no período de 2000 a 2010, com base nas seguintes variáveis: idade, género, ano de diagnóstico, existência de co-infecção vírus de imunodeficiência humana (VIH)/TB, tempo total de tratamento, tipo de tratamento instituído, realização de toma por observação directa (TOD) e teste de sensibilidade aos antibióticos (TSA). Esta análise foi realizada através do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, Chicago, IL, EUA), versão 18.0.

Resultados

Caracterização dos casos de tuberculose

No CDP de Braga, desde 2000 até ao ano de 2010, verificaram-se 28 registos de tuberculose doença, 3 registos relativos a quimioprofilaxia secundária (suspeita de infecção latente) e 2 registos de crianças com quimioprofilaxia primária (contactos).

Dos 28 casos de TB doença 18 (64%) correspondiam a doentes residentes no concelho de Braga. Os restantes 10 casos pertenciam aos concelhos de Vila Verde, Amares e Póvoa de Lanhoso. Relativamente ao concelho de Vieira do Minho não foi notificado nenhum caso pediátrico nos últimos 11 anos. Cerca de 88% dos casos eram crianças nascidas em Portugal, existindo 6% de crianças provenientes da Roménia e do Brasil.

Relativamente aos doentes com TB a mediana da idade à data de registo no CDP (data de início da terapêutica) foi de 13 anos [0-17]. A distribuição global por género revelou um predomínio do sexo masculino (18, 64% dos casos). No que concerne ao tratamento realizado, dez (36%) doentes foram medicados com terapêutica quádrupla e doze (43%) realizaram TOD. Quanto ao tempo de tratamento, a mediana equivale a 6 meses [4-14]. Em nove (32%) doentes foi também realizado o TSA.

Da totalidade de doentes, 14 (50%) apresentavam tuberculose pulmonar e sete (25%) tuberculose pleural (Figura 1). Relativamente à duração de tratamento observou-se uma mediana de 6 meses para as formas pulmonares e linfáticas e de 7 meses para tuberculose pleural. O doente com tuberculose vertebral efectuou terapêutica anti-bacilar durante 14 meses.

Distribuição por localização

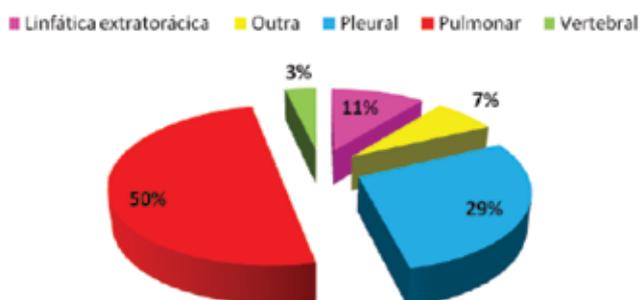


Figura 1 – Distribuição dos casos de tuberculose por localização.

No que se refere à presença de co-infecção por VIH, esta foi observada em um doente (4%) do sexo masculino com 11 anos de idade. Relativamente a outras comorbilidades que constituem factor de risco para infecção TB registou-se uma criança com *diabetes mellitus* tipo I (DMI).

Evolução da incidência da tuberculose

Durante os últimos 11 anos (2000-2010), o número de casos notificados foi maior para o concelho de Braga, observando-se o valor máximo de quatro casos no ano de 2004 (Figura 2). A evolução das incidências ao longo do tempo nos cinco concelhos está representada na Figura 3, verificando-se valor de incidência máxima no ano 2001 no Concelho da Póvoa de Lanhoso (30,1/100000). Relativamente ao concelho de Braga a incidência foi superior no ano de 2004 (9,2/100000). No concelho de Amares notifi- cou-se apenas um caso em 2005 traduzindo uma incidência de 19,4/100000. Em Vila Verde a incidência máxima foi de 15,3/100000 reportando para dois casos notificados nesse ano. O concelho de Vieira do Minho, com uma população de 3750 crianças, não apresentou nenhum caso de tuberculose.

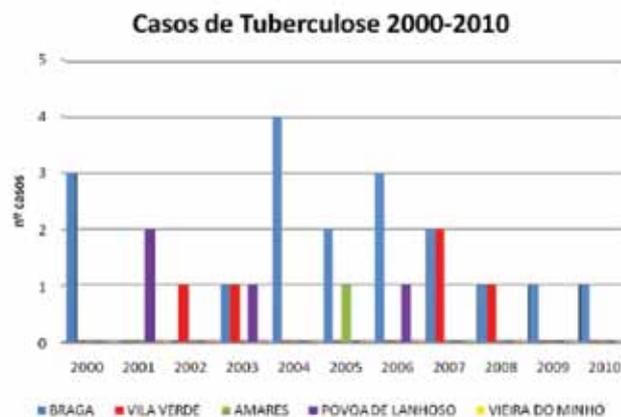


Figura 2 – Número de casos de Tuberculose por concelho (2000-2010).

Incidência de Tuberculose (100000/ano)

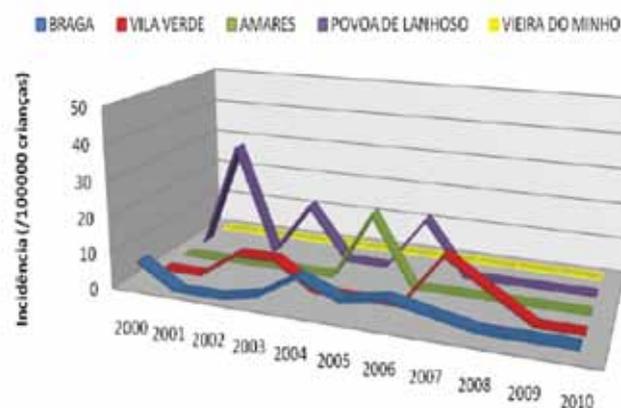


Figura 3 – Evolução da incidência de Tuberculose por concelho ao longo do tempo (2000-2010).

A incidência anual nos concelhos de Braga, Vila Verde, Amares e Póvoa de Lanhoso foi de 4,2 casos, 3,8 casos, 1,9 casos e 6,1 casos por 100000 crianças, respectivamente. Relativamente à tendência da evolução da incidência para a população dos cinco concelhos observa-se uma discreta diminuição ao longo do tempo, sendo um pouco inferior aos quatro casos por 100000 crianças (Figura 4).

A avaliação da incidência da tuberculose estratificada por grupo etário revelou uma incidência maior para as crianças com idade igual ou superior aos 15 anos (5,2 casos/100000/ano). A incidência nas crianças com menos de 5 anos foi de 3,1 casos/100000/ano e de 3,5 casos/100000/ano naquelas com idade entre os 5 e os 15 anos. Nas crianças com menos de 15 anos observou-se uma incidência de 3,4 casos/100000/ano.

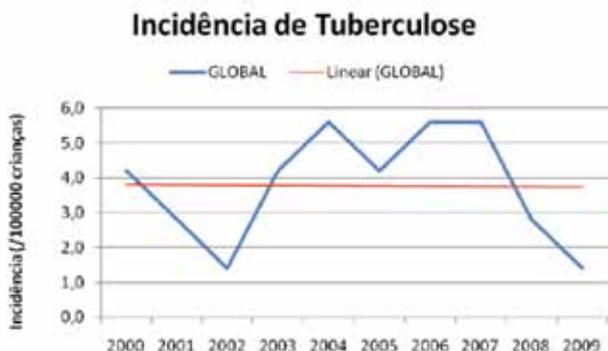


Figura 4 – Evolução da incidência de Tuberculose na população dos cinco concelhos.

Distribuição geográfica da incidência de tuberculose nas freguesias do concelho de Braga

A análise geográfica da incidência cumulativa (11 anos), no período 2000-2010, nas freguesias dos concelhos com referência dos casos de TB para o CDP de Braga, permitiu construir os mapas representados na Figura 5. Observa-se de forma global que os casos se distribuem pelas zonas predominantemente urbanas e densamente povoadas.

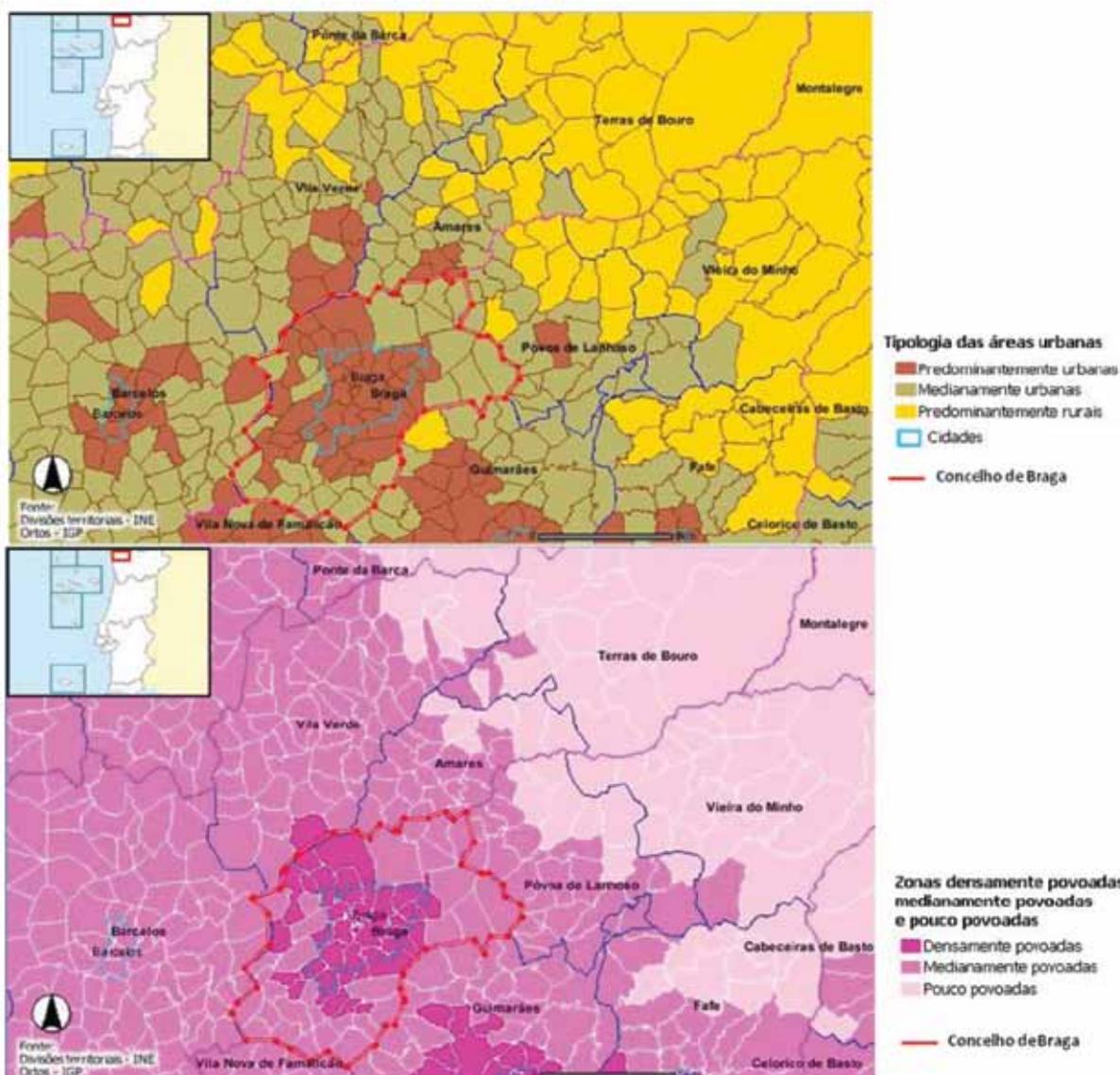


Figura 5 – Mapa representativo das freguesias dos concelhos agrupadas segundo a tipologia de áreas urbana e densidade populacional definida pelo INE. Serve como elemento orientador da análise dos mapas subsequentes.

Discussão

Como se depreende da análise dos resultados, durante os últimos 11 anos (2000-2010) tem-se verificado uma diminuição muito discreta da incidência de TB nos cinco concelhos do distrito de Braga, estimando-se uma incidência anual de cerca de 4,9 casos por 100 mil crianças. Esta tendência acompanha a realidade nacional relativa à evolução da incidência de 2001 a 2009⁴. De facto, segundo documentos publicados pela DGS, relativos ao ponto da situação da TB em Portugal, tem-se observado uma contínua e discreta descida da taxa de incidência de casos desta doença em crianças entre 0 e 15 anos, com incidências anuais semelhantes às registadas neste estudo^{4,12,13}.

No entanto, ao comparar os valores registados no distrito de Braga e os existentes a nível nacional com o contexto global, facilmente se depreende que Portugal é um dos países com maior incidência desta doença. As incidências estimadas na população de crianças com menos de 15 anos nos EUA são consideravelmente inferiores às observadas neste estudo, com incidência de 1,3 casos comparativamente aos 3,4 casos por 100 mil crianças determinado neste estudo. Outra conclusão a retirar é que contrariamente ao que é apontado noutros estudos, o grupo etário de crianças entre os 5 e 15 anos, frequentemente denominado “idade favorecida” por ser o grupo etário com menor incidência de TB, apresenta nesta população maior incidência que o grupo etário menor de 5 anos. Para além do facto de Portugal ser ainda um país de incidência intermédia de TB, uma incidência anual global de 4,9 casos/100000 pode ser em parte explicada pelas estimativas reflectirem um grupo etário mais abrangente (0-17 anos). Como os resultados demonstram, as crianças com idades entre os 15 e 17 anos tem uma incidência de 5,2 casos por 100 mil crianças. Esta maior incidência pode ser devido à sua entrada activa na comunidade onde permanece o potencial de transmissão¹⁴. A comparação com outros países exige que se tenha em consideração que os modelos dos sistemas de informação e sua eficiência são muito variados, bem como os critérios de definição de caso. Consequentemente, alguns países com baixas incidências de casos notificados apresentam taxas de detecção muito baixas, o que poderá traduzir uma incidência real bastante superior. Mesmo assim, a situação de Portugal permanece como a mais preocupante da Europa Ocidental⁴.

Identificou-se em dois doentes comorbilidades que constituem factor de risco para TB, um doente com co-infecção VIH e outro com DMI. A infecção VIH aumenta o risco de ocorrência de TB doença em 9 a 16 vezes e a DM em 2,9 vezes^{15,16,17}. A co-infecção VIH assume-se em Portugal como um factor de risco importante na epidemiologia da TB na população adulta, sendo um dos graves problemas identificados em Portugal a par da toxicodependência.

Como tem sido publicado, no grupo etário até aos 18 anos a maioria dos casos de TB são crianças de naturalidade Portuguesa, tal como observado neste estudo. Contudo em muitos casos o caso índice é um adulto proveniente de um dos 22 países de alta incidência de TB, tal como Brasil e Roménia^{4,11}.

A mediana de idades foi de 13 anos, tendo sido verificado um predomínio geral do sexo masculino (1,8:1). Esta relação é a apontada nas publicações de estudos de adultos, mas estudos no grupo pediátrico não evidenciaram uma variação com o

género¹⁸. Uma explicação para o predomínio do sexo masculino deve-se ao facto da população em estudo abranger também os adolescentes com idades entre os 15 e 17 anos. Estas idades são agrupadas, nas publicações, nas estatísticas dos adultos. Contudo neste estudo mesmo nas crianças com menos de 15 anos observa-se uma predominância pelo sexo masculino (2:1).

Relativamente ao tipo de tratamento realizado, em 64% dos doentes foi instituído terapêutica tripla, constituída por isoniazida (H), rifampicina (R) e pirazinamida (P) aproximadamente 6 meses. Este é o esquema terapêutico proposto pelo Centro de Controlo de Doenças (CDC) e Academia Americana de Pediatria (AAM)¹⁸. Estas recomendações propõe um esquema de 2 meses de H, R e P e depois mais 4 a 7 meses de H e R. Exceptuando a TB com acometimento meníngeo ou ósseo que pressupõe esquemas de 9 a 12 meses todas as outras formas de TB são habitualmente tratadas com esquemas terapêuticos de 6 meses de duração. Esquemas quádruplos (H, R, P e etambutol (E) ou estreptomicina (S)) são também recomendados devendo ser ajustados à situação do doente e determinados factores, nomeadamente a extensão da doença e quando o caso índice apresenta risco de infecção multirresistente¹⁸. O acréscimo de um quarto fármaco é necessário nestes casos pois a P é ineficaz na prevenção de resistências para R. Esta é muito provavelmente a explicação para os 24% dos casos medicados com esquema quádruplo. Neste estudo observou-se que o esquema mais longo foi utilizado no caso com doença vertebral (Mal de Pott). Esta situação clínica grave e rara é mais frequente nas crianças e quando não é rapidamente tratada com anti-bacilares pode conduzir a uma situação de escoliose grave.

Relativamente ao esquema e duração do tratamento nos casos com co-infecção VIH as recomendações carecem de estudos na idade pediátrica, contudo estudos em adultos têm suportado a eficácia de um esquema inicial triplo de dois meses de H, R e P e depois mais 7 meses^{18,19}. A associação de um quarto fármaco (E ou S) está recomendada nos casos de doença disseminada ou quando há suspeita de resistências.

Relativamente ao antibiograma a informação é escassa, observando-se apenas um resultado cultural positivo para *Mycobacterium complex* em nove casos. Este facto é explicado pela dificuldade em obter os produtos biológicos para o estudo devido à incapacidade de muitas crianças em expectorar e por outro lado pelo facto de a maioria das crianças serem não bacilíferas. Contudo em nenhuma criança foi observado resistência aos fármacos não tendo sido utilizada nenhum fármaco anti-bacilar denominado de segunda linha.

No que diz respeito à TOD, este foi um método utilizado para 43% dos doentes. Apesar desta medida (TOD) constituir qualquer pacote de políticas no sentido de uma diminuição das falências terapêuticas e aparecimento de estirpes multiresistente nem sempre é possível assegurar o cumprimento terapêutico de uma forma directa. A DGS tem publicado a importância do cumprimento das TOD e as medidas necessárias para que estas tomas por observação directa sejam possíveis próximo da residência dos casos.

Consequentemente, esta informação pode traduzir uma aplicação de programas TOD de forma insuficiente e a sua não utilização pode representar um risco acrescido de ocorrência de tuberculose multi-resistente (TB-MR)²⁰.

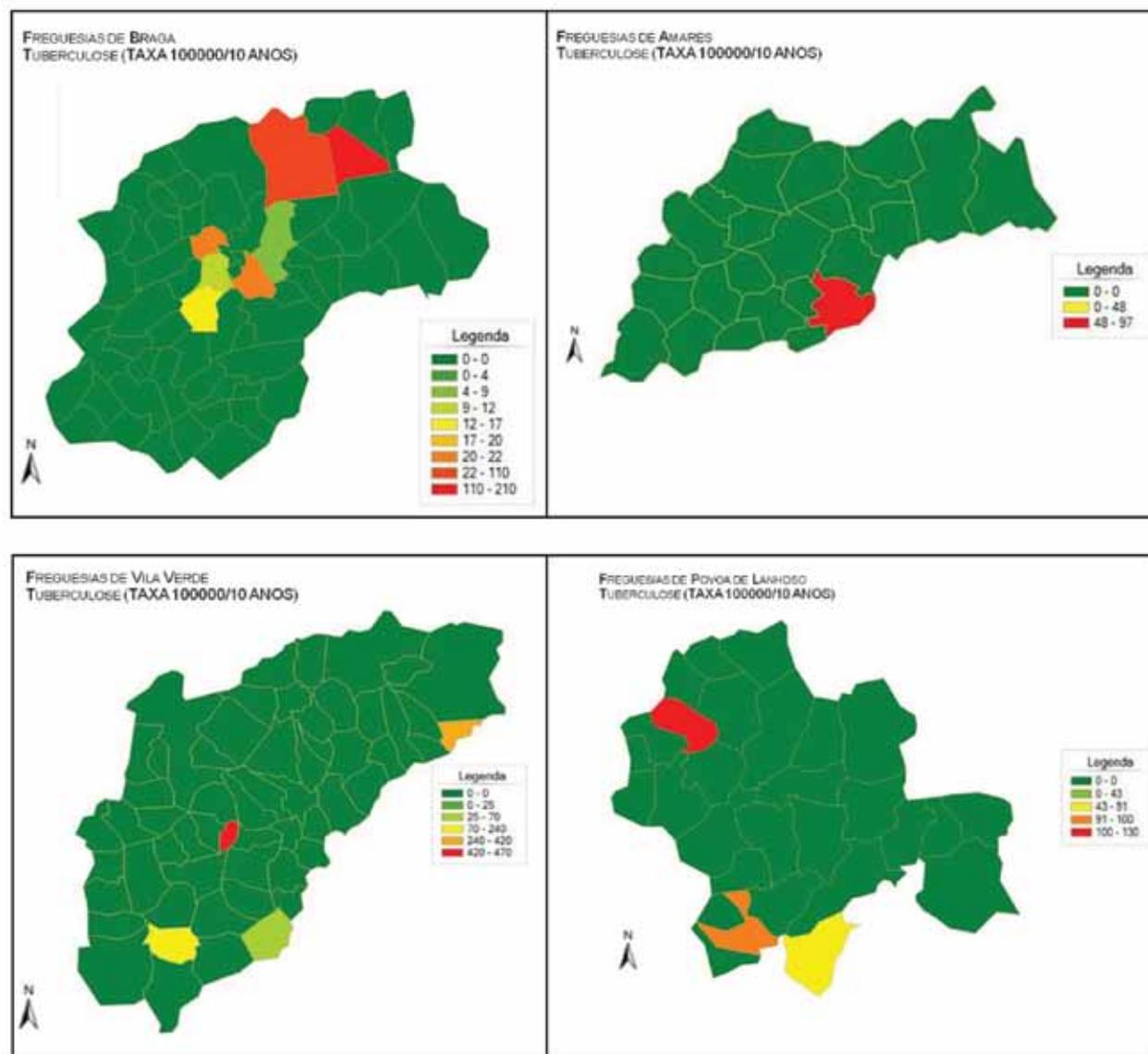


Figura 6 – Representação espacial da incidência (100000/10 anos) de tuberculose nas freguesias dos concelhos no período de tempo 2000-2010.

Quanto à análise da distribuição geográfica dos casos por freguesias (Figura 6), verificou-se que a maioria ocorreu nas freguesias predominantemente urbanas e mais densamente povoadas. Esta situação pode ser explicada pois constituem factores de risco a pobreza, más condições de higiene, desnutrição e habitações sobrelotadas. As freguesias com maior número de casos de TB foram São José de São Lázaro e São Victor (concelho Braga), que apresentam como característica comum terem áreas com habitações sobrelotadas e elevado número de imigrantes, nomeadamente provenientes da Roménia e Brasil.

Nos registos do SVIG-TB estavam ainda notificados cinco crianças, do sexo feminino e mediana de idade 9 anos [5-13], que foram sujeitas a quimioprofilaxia. Em dois casos por serem contactos e apesar do teste tuberculínico negativo iniciaram H em monoterapia durante dois meses. Esta atitude é suportada pelas referências, que justificam que nos casos de contactos próximos e sendo criança a possibilidade de TB infecção latente justifica o início de terapêutica anti-bacilar uma vez que a evolução para TB doença pode ser muito rápida (2 meses). O teste tuberculínico deve ser repetido em 8 a 12 semanas e caso nega-

tivo pode-se suspender a terapêutica. Nos restantes três casos, foi efectuada quimioprofilaxia secundária, esquema de H, R e P, por contacto próximo (pai) com TB doença pulmonar e prova tuberculina positiva (infecção latente)^{18,21,22}. As recomendações sobre tratamento de infecção latente publicadas em 2010 na revista portuguesa de Pneumologia propõem esquemas de 6, 9 ou 12 meses de H, de 4 meses de R ou de 3 meses de HR. Os três casos de infecção latente, notificados em 2001 e 2007, efectuaram esquema tripla de HRP durante três meses. Esquemas contendo R e P deixaram de ser recomendados, pela ocorrência de casos graves de toxicidade hepática²³⁻²⁷.

Referências

1. Jarvis WR: Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Infect Control* 1995;23:146-51.
2. Nodieva A, Jansone I, Broka L, Pole I, Skenders G, Baumanis V: Recent nosocomial transmission and genotypes of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:427-33.

3. Global tuberculosis control: key findings from the December 2009 WHO report. *Wkly Epidemiol Rec* 2010;85(9):69-80.
4. Direção Geral de Saúde. *Programa Nacional de Luta contra a Tuberculose - Ponto da situação epidemiológico e de desempenho*, 2011. (<http://www.dgsaude.pt>).
5. Nunes C: Tuberculosis incidence in Portugal: spatiotemporal clustering. *Int J Health Geogr* 2007;6:30.
6. Cruz AT, Starke JR: Clinical manifestations of tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev* 2007;8:107-117.
7. Jeffrey R: Tuberculosis (Mycobacterium Tuberculosis). In: Behrman N, editor. *Textbook of pediatrics*. 18th ed. Saunders 2008; 1240-54.
8. World Health Organisation. *Global tuberculosis control*. World Health Organisation Report 2001. Geneva, Switzerland, WHO/CDI/TB/2001.287.
9. Goldrick BA: Update: Tuberculosis in the United States: the CDC updates its guidelines, as infection rates decline slowly. *Am J Nurs* 2005;105:85-6.
10. Finnell SM, Christenson JC, Downs SM: Latent tuberculosis infection in children: a call for revised treatment guidelines. *Pediatrics* 2009;123:816-22.
11. Verver S, van Loenhout-Rooyackers JH, Bwire R, Annee-van Bavel JA, de Lange HJ, van Gerven PJ, et al: Tuberculosis infection in children who are contacts of immigrant tuberculosis patients. *Eur Respir J* 2005;26:126-32.
12. Direção Geral de Saúde. *Programa Nacional de Luta contra a Tuberculose (PNT)*, 2003. (<http://www.dgsaude.pt>).
13. Direção Geral de Saúde. *Programa Nacional de Luta contra a Tuberculose (PNT), Ponto da Situação Epidemiológica e de Desempenho*, 2005. (<http://www.dgsaude.pt>).
14. Horsburg CR: *Epidemiology of tuberculosis*, 2001. (<http://www.uptodate.com>).
15. Antonucci G, Girardi E, Raviglione MC, Ippolito G: Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons. A prospective cohort study. The Gruppo Italiano di Studio Tubercolosi e AIDS (GISTA). *JAMA* 1995;274:143-8.
16. Pablos-Mendez A, Blustein J, Knirsch CA: The role of diabetes mellitus in the higher prevalence of tuberculosis among Hispanics. *Am J Public Health* 1997;87:574-9.
17. Webb EA, Hesselning AC, Schaaf HS, Gie RP, Lombard CJ, Spitaels A, et al: High prevalence of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13:868-74.
18. Members of EMERGE, Erice Medication Errors Research Group, Agrawal A, Aronson JK, Britten N, Ferner RE, de Smet PA, Fialová D, et al: Medication errors: problems and recommendations from a consensus meeting. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67:592-8.
19. Madhi SA, Nachman S, Violari A, Kim S, Cotton MF, Bobat R, et al: Primary isoniazid prophylaxis against tuberculosis in HIV-exposed children. *N Engl J Med* 2011;365:21-31.
20. Wu SH, Lu C: Drug-resistant and multiple drug-resistant tuberculosis in children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2004;42:154-7.
21. Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad de Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la exposición a tuberculosis y de la infección tuberculosa latente en niños. Consensus document on treatment of tuberculosis exposure and latent tuberculosis infection in children. *An Pediatr (Barc)* 2006;64:59-65.
22. Duarte RVM, Carvalho A: Tratamento da tuberculose infecção latente as recomendações actuais. *Rev Port Pneumol* 2010; 6: 809-14.
23. Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/ CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection--United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:735-9.
24. Ijaz K, Jereb JA, Lambert LA, Bower WA, Spradling PR, McElroy PD, et al: Severe or fatal liver injury in 50 patients in the United States taking rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection. *Clin Infect Dis* 2006;42:346-55.
25. McElroy PD, Ijaz K, Lambert LA, Jereb JA, Iademarco MF, Castro KG, et al: National survey to measure rates of liver injury, hospitalization, and death associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection. *Clin Infect Dis* 2005;41:1125-33.
26. Nakazono T, Tezuka N, Tagawa H, Takayanagi K, Sugita H, Takase A, et al: Liver dysfunction during treatment of latent tuberculosis infection. *Kekkaku* 2011;86:51-5.
27. Bento J, Silva AS, Rodrigues F, Duarte R: Métodos diagnósticos em tuberculose. *Acta Med Port J* 2011;24:145-54.
28. Machingaidze S, Wiysonge CS, Gonzalez-Angulo Y, Hatherill M, Moyo S, Hanekom W, et al: The Utility of an Interferon Gamma Release Assay for Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection and Disease in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:694-700.