

# REFERENCIAL PARA O DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE EM CRIANÇAS

## RECOMENDAÇÕES

2024



# Referencial para o Diagnóstico de Tuberculose em Crianças

Recomendações

#### FICHA TÉCNICA

Portugal. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde.

Referencial para o Diagnóstico de Tuberculose em Crianças

Lisboa: Direção-Geral da Saúde, 2024.

ISBN: 978-972-675-350-6

#### PALAVRAS CHAVE

Tuberculose; Crianças, Diagnóstico, MCDT

#### EDIÇÃO

Direção-Geral da Saúde

Alameda D. Afonso Henriques, 45 1049-005 Lisboa

Tel.: 218 430 500

Fax: 218 430 530

E-mail: geral@dgs.min-saude.pt

www.dgs.pt

#### CONTRIBUTOS

Programa Nacional para a Tuberculose, Direção-Geral da Saúde

Serviços de Informação e Análise, Direção-Geral da Saúde

Sociedade Portuguesa de Pediatria

Sociedade Portuguesa de Neonatologia

Sociedade Portuguesa de Infeciologia Pediátrica

Sociedade Portuguesa de Pneumologia Pediátrica e do Sono

Sociedade Portuguesa de Pneumologia - Comissão de Tuberculose

INFARMED, IP

Instituto Nacional de Saúde Dr Ricardo Jorge (INSA)

#### COORDENAÇÃO

Isabel Carvalho

#### AUTORES

Alexandre Fernandes, Alexandre Gomes, Ana Carvalho, Aurora Carvalho, Carlos Alves, Isabel Carvalho, Joana Branco, Joana Carvalho, João Vieira Martins, José Fountoura-Matias, Laura Marques, Luciana Barbosa, Luís Varrandas, Luísa Pereira, Madalena Tuna, Mariana Neto, Mariana Sá Pinto, Marta Gomes, Nadine Ribeiro, Pedro Pinto Leite, Rafaela Paiva, Raquel Duarte, Rita Macedo, Sónia Silva, Teresa Andrade

Lisboa, janeiro, 2024

# Índice

Siglas e Acrónimos .....	8
Sumário Executivo .....	9
Executive Summary .....	9
Considerações prévias .....	10
<b>I. ABORDAGEM DA CRIANÇA COM SUSPEITA DE TUBERCULOSE .....</b>	<b>11</b>
1. Introdução .....	12
2. Etiopatogenia .....	13
3. Apresentação clínica e diagnóstico .....	14
3.1. Tuberculose pulmonar .....	14
3.2. Tuberculose extrapulmonar .....	15
3.2.1. Meníngea .....	16
3.2.2. Osteoarticular .....	16
3.2.3. Disseminada .....	17
3.2.4. Linfática .....	17
3.2.5. Pleural .....	18
3.2.6. Pericárdica .....	18
3.2.7. Abdominal .....	19
3.3. Tuberculose perinatal .....	19
4. Exames imagiológicos e laboratoriais .....	21
4.1. Exames imagiológicos .....	21
4.1.1. Radiografia de tórax .....	21
4.1.2. Tomografia computadorizada do tórax .....	22
4.1.3. Ecografia .....	22
4.1.4. Ressonância magnética .....	22
4.2. Exames laboratoriais .....	23
4.2.1. Amostras biológicas .....	23
4.2.2. Técnicas laboratoriais .....	27
4.3. Fluxograma .....	29
5. Definição de caso .....	30
6. Classificação de tuberculose .....	30
7. Notificação de casos de tuberculose e resposta da Saúde Pública .....	31
8. Tratamento .....	32
8.1. Princípios gerais e conceitos .....	32
8.2. Terapêutica farmacológica .....	32
8.2.1. Terapêutica antibacilar .....	32
8.3. Tuberculose pulmonar .....	35
8.4. Tuberculose extra-pulmonar .....	35
9. Seguimento .....	36
9.1. Vigilância clínica .....	36
9.2. Abandono/Descontinuação da terapêutica .....	37
9.3. Critérios de alta .....	37

<b>II. ABORDAGEM DA CRIANÇA EXPOSTA A TUBERCULOSE</b>	<b>39</b>
1. Introdução	40
2. Rastreamento de tuberculose na criança exposta	40
3. Metodologia de rastreamento	41
3.1. Identificação do período de contágiosidade	41
3.2. Identificação dos contactos de risco	41
3.3. Quando alargar o rastreamento	42
4. Testes de rastreamento	42
4.1. Teste tuberculínico	42
4.2. IGRA	43
5. Fluxograma	44
6. Decisão de iniciar tratamento preventivo	45
6.1. Quimioprofilaxia	45
6.1.1. Quem deve iniciar quimioprofilaxia	46
6.1.2. Tratamento tuberculose infeção	46
7. Esquemas de tratamento preventivo	46
8. Rastreamento em situações específicas	47
8.1. Candidatos a terapêutica biológica	47
8.1.1. Avaliação do risco	47
8.1.2. Quem rastrear?	47
8.1.3. Quando rastrear?	48
8.1.4. Como rastrear?	48
8.1.5. Elegibilidade para tratamento preventivo	48
8.1.6. Escolha do regime de tratamento preventivo	49
8.1.7. Após iniciado o tratamento preventivo, quando iniciar terapêutica biológica?	49
8.1.8. Seguimento dos doentes sob terapêutica biológica	49
8.2. Infeção por VIH	49
8.2.1. Quando rastrear?	49
8.2.2. Como rastrear?	50
8.2.3. Escolha do regime preventivo	50
8.2.4. Seguimento dos doentes sob terapêutica	51
8.3. Recém-nascido de mãe com tuberculose	51
8.3.1. Exposição pré-natal	51
8.3.2. Exposição pós-natal	52
8.3.3. Aleitamento materno	52
8.4.1. Metodologia de rastreamento	53
9. Mensagens chave	53
Referências bibliográficas	54

## Índice de tabelas

Tabela 1. <b>Determinantes do risco de infecção</b> .....	<b>13</b>
Tabela 2. <b>Determinantes do risco de progressão de TB infecção latente para TB ativa</b> .....	<b>14</b>
Tabela 3. <b>Indicações para realização de TC torácica</b> .....	<b>22</b>
Tabela 4. <b>Colheita de suco gástrico - normas de realização do procedimento</b> .....	<b>24</b>
Tabela 5. <b>Colheita de expetoração – normas de realização do procedimento</b> <sup>57</sup> .....	<b>25</b>
Tabela 6. <b>Colheita de expetoração induzida – normas de realização do procedimento</b> <sup>57</sup> .....	<b>25</b>
Tabela 7. <b>Crítérios para realização de broncofibroscopia</b> .....	<b>25</b>
Tabela 8. <b>Colheita de fezes – normas de realização do procedimento</b> <sup>58</sup> .....	<b>26</b>
Tabela 9. <b>Colheita de outros produtos – normas de realização do procedimento</b> .....	<b>26</b>
Tabela 10. <b>Fármacos antibacilares</b> <sup>21,41</sup> .....	<b>33</b>
Tabela 11. <b>Esquema terapêutico de 1ª linha da TB pulmonar</b> .....	<b>35</b>
Tabela 12. <b>Esquema terapêutico de curta duração na TB não complicada</b> .....	<b>35</b>
Tabela 13. <b>Esquemas terapêuticos da TB extrapulmonar</b> .....	<b>36</b>
Tabela 14. <b>Doses para o esquema intensivo do tratamento da TB meníngea</b> .....	<b>36</b>
Tabela 15. <b>Identificação do período de contagiosidade</b> <sup>70</sup> .....	<b>41</b>
Tabela 16. <b>Teste tuberculínico - técnica e interpretação</b> .....	<b>43</b>
Tabela 17. <b>IGRA - técnica e interpretação</b> .....	<b>43</b>
Tabela 19. <b>Interpretação Prova de Mantoux</b> .....	<b>48</b>
Tabela 20. <b>Esquemas de tratamento preventivo em crianças com VIH</b> .....	<b>50</b>
Tabela 21. <b>RN de mãe com tuberculose – Exemplos práticos ou Situações específicas</b> .....	<b>51</b>

## Índice de figuras

Figura I. <b>Abordagem perante caso suspeito de TB</b> .....	<b>29</b>
Figura II. <b>Fluxograma de rastreio de contactos de TB em crianças com idade &lt; 6 anos</b> .....	<b>44</b>
Figura III. <b>Fluxograma de rastreio de contactos de TB em criança com idade <math>\geq</math> 6 anos</b> .....	<b>45</b>

## Siglas e Acrónimos

<b>ADA</b>	Adenosina deaminase
<b>ALT</b>	Alanina aminotransferase
<b>ART/TARV</b>	Terapêutica Antirretrovírica
<b>AST</b>	Aspartato aminotransferase
<b>BCG</b>	Bacilo de <i>Calmette-Guérin</i>
<b>CDP</b>	Centro de Diagnóstico Pneumológico
<b>CID</b>	Coagulação Intravascular Disseminada
<b>DHL</b>	Desidrogenase láctica
<b>E</b>	Etambutol
<b>ECDC</b>	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
<b>ECG</b>	Escala de Coma de Glasgow
<b>H</b>	Isoniazida
<b>Hr-TB</b>	Resistência à isoniazida com sensibilidade à rifampicina
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Interferão gama
<b>IGRA</b>	<i>Interferon Gamma Release Assay</i>
<b>LB</b>	Lavado brônquico
<b>LBA</b>	Lavado broncoalveolar
<b>LCR</b>	Líquido cefalorraquidiano
<b>LF-LAM</b>	Lipoarabinomanano de fluxo lateral de urina
<b>MDR-TB</b>	Tuberculose multiresistente
<b>Mt</b>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<b>MTC</b>	<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PCR</b>	Proteína C-Reativa
<b>R</b>	Rifampicina
<b>RMN</b>	Ressonância magnética
<b>Rpt</b>	Rifapentina
<b>RR-TB</b>	Resistência à rifampicina
<b>SINAVE</b>	Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>TAAN</b>	Teste de amplificação de ácidos nucleicos
<b>TB</b>	Tuberculose
<b>TBIL</b>	Tuberculose infeção latente
<b>TC</b>	Tomografia computadorizada
<b>TMR</b>	Testes Moleculares de Resistências
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Fator de necrose tumoral alfa
<b>TOD</b>	Toma observada diretamente
<b>TORCH</b>	Toxoplasmose, outras doenças, rubéola, citomegalovírus, herpes
<b>TP</b>	Tratamento Preventivo
<b>TSA</b>	Teste de suscetibilidade a antimicrobianos
<b>TST</b>	Teste tuberculínico
<b>VIH</b>	Vírus da Imunodeficiência Humana
<b>VS</b>	Velocidade de sedimentação
<b>XDR-TB</b>	Tuberculose extremamente resistente
<b>Z</b>	Pirazinamida

## Sumário Executivo

### O que é este documento?

Referencial de recomendações na abordagem da criança com suspeita de tuberculose ativa e com exposição a doente com tuberculose.

### O que consta do documento?

Recomendações e orientações na abordagem da criança com suspeita de tuberculose, nomeadamente a metodologia diagnóstica achados clínicos, exames imagiológicos, exames laboratoriais e tratamento. O documento inclui também as recomendações perante uma criança com indicação para rastreio de tuberculose, nomeadamente em contexto de exposição.

### Quais são as principais conclusões?

- A tuberculose na criança representa um desafio no seu diagnóstico e na decisão de tratar. A uniformização da metodologia diagnóstica e terapêutica permite o diagnóstico precoce e o início do tratamento eficaz.

## Executive Summary

### What is this document?

Recommendations for dealing with children suspected of having active tuberculosis or exposed to a tuberculosis patient.

### What can I find in this document?

Recommendations and guidance on how to approach a child with suspected tuberculosis, including the diagnostic methodology, clinical findings, radiology, laboratory tests and treatment. The document also includes recommendations on how to manage a child recommended for tuberculosis screening, particularly if exposed to tuberculosis.

### What are the main conclusions?

- Tuberculosis among children represents a challenge in diagnosis and the decision to treat. The standardization of diagnostic and therapeutic methods allows an early diagnosis and effective treatment.

## Considerações prévias

O diagnóstico de tuberculose (TB) ativa na criança é um desafio. A suspeita surge pela observação clínica de sintomatologia, como tosse e/ou febre persistente, em que a tuberculose é um dos diagnósticos diferenciais ou após a identificação da criança como exposta a um caso infeccioso. As manifestações clínicas são frequentemente inespecíficas com consequente atraso no diagnóstico. A tosse, o sintoma mais frequente, pode apresentar-se de várias formas, nomeadamente como uma tosse persistente, recorrente ou mesmo com quadro de tosse que resolveu progressivamente, ainda antes do diagnóstico e início do tratamento.

Considerando que a forma de tuberculose mais frequente é a pulmonar, embora sem esquecer que a tuberculose pode ocorrer em diversas localizações, a metodologia diagnóstica inicia-se pelos exames de imagem, sendo a radiografia de tórax o exame de eleição. Um padrão nodular ou micronodular, sugestivo de disseminação broncogénica, o ingurgitamento hilar, a presença de consolidação com atelectasia ou mesmo cavitação, são alguns dos achados. Em alguns casos, é necessária a realização de Tomografia Computorizada (TC) torácica, sendo este exame um importante adjuvante na decisão de tratar, especialmente nos casos com discrepância clínica e radiológica.

A colheita de amostras biológicas, com o objetivo de identificar o agente e confirmar a doença, não deve ser ultrapassada. Classicamente, as formas infantis são formas paucibacilares, o que reduz a probabilidade de isolamento do agente e identificação microbiológica de *Mycobacterium tuberculosis* (Mt). Contudo, nos casos em que é possível a identificação, é também possível realizar testes de sensibilidade aos antibacilares e, assim, adequar o tratamento perante resistências.

Outra ferramenta laboratorial importante para otimizar o tratamento são os testes moleculares de resistências, nomeadamente o Xpert MTB/RIF®. A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda a sua utilização em todos os doentes, promovendo a sua realização em amostras respiratórias e não respiratórias.

Na obtenção das amostras biológicas devem ser sempre consideradas as melhores condições de colheita e acondicionamento, lembrando a importância da hidratação e acondicionamento em recipientes estéreis das amostras sólidas, assim como as recomendações a indicar ao doente ou profissionais de saúde na obtenção das amostras respiratórias.

Em 2022 foram publicadas orientações internacionais no sentido de se poder optar por esquemas mais curtos de tratamento na criança com tuberculose não complicada – formas ganglionares periféricas ou ganglionares intratorácicas sem compressão brônquica, tuberculose pleural não complicada – paucibacilar, não cavitada, de localização pulmonar apenas num lobo e sem padrão miliar, entre os 3 meses e os 16 anos de idade. A recomendação consiste na opção de tratamento de 4 meses – 2 meses com Isoniazida/Rifampicina/Pirazinamida (HRZ) com ou sem Etambutol (E), seguido da fase de manutenção com Isoniazida/Rifampicina (HR) durante 2 meses. Nas formas graves, nomeadamente meníngeas, osteoarticulares ou miliares, mantém-se a recomendação de 12 meses de tratamento. Contudo, na tuberculose meníngea, a utilização de esquemas de 6 meses de tratamento com HRZ e etionamida foi demonstrada como eficaz, reduzindo a mortalidade nesta forma grave da doença, embora associada a maior proporção de sequelas neurológicas.

No âmbito da criança candidata a tratamento preventivo, o esquema mais eficaz é o de 9 meses de isoniazida. Contudo, a necessidade de aumentar a adesão ao tratamento torna os esquemas mais curtos, como os 3 meses de isoniazida ou rifampicina ou mesmo os 3 meses de isoniazida e rifapentina (Rpt), como alternativas válidas e seguras.

# I.

## Abordagem da criança com suspeita de Tuberculose

A Tuberculose na criança é um indicador de transmissão recente de *Mycobacterium tuberculosis* e está associada a uma baixa eficácia dos programas de controlo da doença na comunidade.

A TB pulmonar é a forma de apresentação mais frequente na idade pediátrica. Na prática clínica, a abordagem diagnóstica deverá ser sistematizada de acordo com 3 etapas fundamentais: anamnese e exame físico detalhados; estudo imagiológico; investigação para identificação/isolamento do agente.

O facto da criança com TB ter frequentemente pouca carga bacilífera explica o baixo risco de contagiosidade, bem como o baixo risco de desenvolvimento de resistência.

Este documento atualiza alguns aspetos sobre a TB infantil e pretende servir de orientação na abordagem diagnóstica e tratamento da criança com suspeita de TB ativa.

## 1. Introdução

A tuberculose mantém-se como uma das 10 principais causas de morte a nível mundial e estima-se que um quarto da população mundial esteja infetado. Em 2022, foram notificados 10,6 milhões de casos de TB e cerca de 1,3 milhões de mortes por TB.<sup>1</sup> Verifica-se que cerca de 12% dos casos ocorrem em crianças com idade inferior a 15 anos. A tuberculose pode ser prevenida e tratada com sucesso. O rastreio e tratamento preventivo são as formas mais eficazes de reduzir a sua incidência.

A passagem da vacinação com BCG de uma estratégia universal para uma estratégia seletiva foi implementada em 2016, considerando a redução sustentada da incidência de TB em Portugal e as recomendações da Organização Mundial de Saúde no sentido da promoção do rastreio e tratamento preventivo como forma de proteção da criança. A vacina BCG, não sendo uma vacina capaz de impedir o desenvolvimento de tuberculose infantil, confere proteção às crianças expostas reduzindo a probabilidade de evolução para formas graves, nomeadamente a meníngea. A sua eficácia no impedimento em desenvolver formas graves da doença, relaciona-se com a precocidade da sua administração, sendo por isso fundamental a identificação de elegibilidade ao nascimento e administração da vacina no período neonatal.<sup>2</sup>

A ocorrência de TB em idade pediátrica é um indicador de falência dos programas de controlo da doença na comunidade, dado que significa a existência de um caso infeccioso recente na comunidade e a falha na identificação da criança como exposta e candidata a rastreio e tratamento preventivo. As crianças, sobretudo até aos 5 anos de idade, apresentam risco acrescido de infeção, ainda que com exposição inferior a 15 minutos e nos primeiros anos de vida. O risco de progressão para doença ativa ocorre em 30-40% das crianças com idade inferior a 1 ano e o risco de evolução para formas graves (miliar ou meníngea) em cerca de 10-20% casos.<sup>3</sup>

A TB pulmonar é a forma de apresentação mais frequente pelo que é sobre esta que incide maioritariamente este documento. O maior desafio na TB infantil está relacionado com as dificuldades no diagnóstico devido à variabilidade e inespecificidade das manifestações clínicas, à natureza paucibacilar da doença na criança e à dificuldade na obtenção de amostras clínicas adequadas para diagnóstico microbiológico. De facto, a microscopia direta é positiva em apenas 1% das crianças com 0-4 anos de idade e 14% entre os 5 e os 14 anos de idade.<sup>4</sup> O diagnóstico e a decisão de iniciar tratamento dependem assim, frequentemente, da conjugação de dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e imagiológicos.

A realização da anamnese de uma criança com história de TB suspeita ou confirmada deverá ser cuidadosa e exaustiva na procura de todos os dados que possam contribuir para o diagnóstico, clarificação da clínica e pesquisa de contactos. Assim, e dentro da elaboração de uma história clínica completa e cuidadosa, deverão-se realçar três aspetos: a história de contactos, a história clínica do doente propriamente dita e o exame objetivo.

A história dos contactos deverá incluir os familiares da criança que com ela convivem, com particular destaque para o agregado familiar com quem coabita, os contactos na escola e nas atividades extracurriculares que a criança frequente, bem como outros contactos como amigos da família ou vizinhos. Deverá ser averiguada história de TB diagnosticada ou suspeita, nomeadamente a presença de tosse persistente e outros sintomas gerais em investigação (ex.: febre, perda ponderal), infeção por VIH, alcoolismo e história de viagens a países de elevada incidência de TB).

A história clínica da criança deve ser completa, incluindo particular atenção para a progressão ponderal, tosse persistente ou recorrente, sibilância, episódios de febre não explicada e presença de adenopatias.

Devem igualmente ser pesquisadas doenças anteriores que possam ter influência na escolha dos fármacos a utilizar (ex.: infeção VIH, patologia hepática) ou possam ter aumentado a suscetibilidade (ex. imunodeficiência primária, terapêuticas imunossupressoras).

Quanto ao exame objetivo, este deve ser sempre completo e dar particular atenção aos dados antropométricos (particularmente a evolução ponderal), à existência de adenopatias, à auscultação pulmonar e à pesquisa de hepato ou esplenomegalia.

## 2. Etiopatogenia

A TB é uma doença infetocontagiosa causada pelo complexo *Mycobacterium tuberculosis* (MTC). As bactérias que pertencem a este complexo apresentam-se estruturalmente sob a forma bacilar, ligeiramente curva e com uma parede celular com alto conteúdo lipídico, característica importante na indução da formação do granuloma.

A transmissão ocorre por via inalatória. Um doente bacilífero quando tosse, espirra, fala ou canta, elimina bacilos em suspensão em gotículas de 5 a 10 µm de diâmetro, contendo 1-10 bacilos em suspensão.<sup>5</sup>

Os bacilos inalados podem ficar retidos nas barreiras físicas de defesa do aparelho respiratório. Os bacilos que ultrapassam estas barreiras atingem o pulmão e são fagocitados por macrófagos alveolares. Como a bactéria Mt possui mecanismos que evitam a morte intracelular em macrófagos naive, os bacilos não contidos pelos mecanismos de defesa inata do pulmão dão origem à formação de um pequeno granuloma pulmonar, justa-pleural, geralmente único, de 1-2 mm de diâmetro – o nódulo de Ghon. A partir daqui os bacilos atingem a via linfática e o gânglio linfático regional dando origem ao complexo primário (nódulo pulmonar mais gânglio linfático). A perfuração da parede de um vaso permite a disseminação hematogénea. O controlo da multiplicação dos bacilos depende do desenvolvimento de uma resposta de imunidade celular, cerca de 2-10 semanas depois do contacto inicial. As células T helper CD4 ativam os macrófagos, conduzindo à morte dos bacilos intracelulares e à formação do granuloma epitelióide. As células T supressoras CD8 promovem a lise dos macrófagos infetados, formando-se um granuloma com caseificação. Como não ocorre multiplicação em meio ácido extracelular, a maior parte das infeções são controladas. O IFN-γ é a principal citocina envolvida na resposta contra as micobactérias, ativando os macrófagos e permitindo que exerçam a sua atividade microbicida. O TNF-α atua em sinergia com o IFN-γ, estimulando a produção de intermediários reativos de nitrogénio, mediando a função tuberculostática dos macrófagos e estimulando a migração de células imunes para o local da infeção, contribuindo para a formação do granuloma.<sup>6,7</sup>

Em consequência da inalação de Mt, da deposição no pulmão e da resposta imune do hospedeiro pode resultar uma de quatro possibilidades: eliminação imediata do microrganismo; infeção; início imediato de doença ativa (doença primária); início de doença ativa muitos anos após a exposição (doença por reativação endógena).

O risco de adquirir infeção e da progressão de infeção latente para TB ativa é determinado por múltiplos fatores (Tabelas 1 e 2).<sup>8</sup>

Tabela 1. **Determinantes do risco de infeção**

<b>Contacto com caso de tuberculose</b>
<b>Número de bacilos expelidos</b>
<b>Concentração de bacilos (espaço e ventilação)</b>
<b>Grau de infecciosidade do caso</b>
<b>Duração e intimidade do contacto</b>
<b>Estado imunitário do indivíduo exposto</b>

Tabela 2. **Determinantes do risco de progressão de TB infecção latente para TB ativa**

<b>Idade (maior risco em crianças &lt;5 anos)</b>
<b>TB infecção recente (&lt;2 anos)</b>
<b>Imunodepressão (ex.: VIH, corticoterapia, imunomoduladores)</b>
<b>Desnutrição</b>
<b>Comorbilidades (ex.: Diabetes Mellitus, doença celíaca)</b>

### 3. Apresentação clínica e diagnóstico

Em idade pediátrica, o risco de progressão da doença é mais elevado nas crianças com menos de 5 anos (40-50%), sobretudo nos primeiros 12 meses após a infeção. As formas de apresentação mais graves, como meningite tuberculosa e miliar, são mais frequentes em crianças pequenas abaixo dos 2 anos, e normalmente ocorrem alguns meses após a infeção primária. As crianças entre os 5 e os 10 anos têm menor probabilidade de desenvolver doença que os outros grupos etários. Os adolescentes podem apresentar-se com tuberculose primária progressiva ou doença cavitária.<sup>9,10</sup>

A criança sendo paucibacilar representa baixo risco de infeciosidade. Contudo, a ocorrência da doença em adolescentes e/ou a presença de cavitações aumenta o risco de transmissão da doença.<sup>11</sup>

O diagnóstico nas crianças é particularmente desafiante porque estas são habitualmente paucissintomáticas e paucibacilíferas, sendo particularmente importante a conjugação dos dados clínicos com os fatores de risco e exames complementares de diagnóstico.<sup>9</sup>

O envolvimento pulmonar (com ou sem linfadenopatia hilar) é o mais comum (80%), podendo em 15-20% surgir apresentações extrapulmonares. Indivíduos com envolvimento pulmonar podem também apresentar doença em locais mais distantes, como linfadenopatia cervical, meningite, pericardite ou disseminação miliar, mas esta progressão é mais frequente em doentes imunocomprometidos.<sup>10</sup>

#### 3.1. Tuberculose pulmonar

A doença pulmonar e a linfadenite intratorácica associada são as apresentações mais frequentes de tuberculose em crianças. Desde Setembro de 2021, a OMS incluiu a linfadenite intratorácica nas formas pulmonares de tuberculose, na criança.<sup>10</sup> Embora os sintomas sejam frequentemente inespecíficos, uma tosse persistente com duração superior a duas semanas não remitente e sem melhoria aparente, a presença de febre prolongada, sem outra causa explicável e a perda de peso ou má evolução ponderal, devem fazer pensar em tuberculose.<sup>9,12</sup> Contudo, salienta-se que nas crianças entre os 5 e os 10 anos, a doença pode ser clinicamente silenciosa (apenas com sinais radiográficos), sendo mais frequente a presença de sintomas nas crianças com idade inferior a 5 anos e nos adolescentes. Os achados no exame físico são frequentemente inespecíficos e similares a outras infeções respiratórias.<sup>10,13</sup>

Na doença pulmonar primária, a febre é o sintoma mais frequente, começando por ser de baixo grau, com agravamento de forma gradual e persistência (média de 14 a 21 dias de duração ao diagnóstico). Em 98% dos doentes resolve até à décima semana de evolução da doença. Os sintomas respiratórios apresentam-se em cerca de um terço dos doentes.<sup>10,13</sup>

Na doença por reativação, que pode surgir dois a três anos após infecção, os sintomas desenvolvem-se de forma insidiosa, por vezes com semanas a meses de duração à altura do diagnóstico. É mais frequente nos adolescentes, em áreas endémicas para TB e em doentes infetados com VIH.<sup>10</sup> A tosse, perda de peso e fadiga são sintomas frequentes. Cerca de um terço dos doentes pode apresentar dor torácica e dispneia e, mais raramente, podem surgir hemoptises. Contudo, os sintomas podem ser vagos e inespecíficos e por esse motivo, desvalorizados. A febre é frequentemente baixa, mas com agravamento progressivo, sendo frequente nos doentes com doença pulmonar avançada. É tipicamente diurna, com predomínio vespertino e cedência noturna, podendo ocorrer hipersudorese noturna, sendo mais frequente nos adultos que em idade pediátrica.<sup>10</sup> A tosse pode estar ausente ou ser ligeira, inicialmente de predomínio matinal e com expectoração escassa, tornando-se progressivamente contínua e mais produtiva, por vezes raiada com sangue. As hemoptises, por degradação caseosa ou erosão endobrônquica, ocorrem habitualmente numa fase tardia da doença e raramente são massivas. A dispneia pode ocorrer nos casos em que exista envolvimento extenso do parênquima pulmonar, derrame pleural ou pneumotórax. A dor pleurítica não é comum, mas quando presente significa envolvimento pleural da doença, com ou sem derrame. A anorexia e a má progressão ponderal ou perda ponderal são achados frequentes, podendo ser os únicos sintomas presentes, e sugerem doença avançada.<sup>10</sup>

O exame físico na doença pulmonar ligeira a moderada é habitualmente normal, sendo as alterações inespecíficas. A auscultação pulmonar pode revelar diminuição dos sons respiratórios no caso de derrame pleural, crepitações inspiratórias e sopro tubar em caso de cavitação.<sup>10</sup>

A adenopatia intratorácica é a imagem radiológica característica da tuberculose pulmonar nas crianças, estando presente em cerca de metade das crianças assintomáticas, no decurso da investigação de contactos. As localizações mais comuns são: subcarinal, hilar, mediastínica anterior, pré-carinal e paratraqueal direita. Pode ocorrer atelectasia do lobo médio direito, pela proximidade ganglionar e características anatómicas, que normalmente resolve com o tratamento. Os exames radiográficos podem também mostrar derrame pleural ou consolidação pulmonar (pode ser segmentar ou lobar, com atingimento de qualquer lobo); as cavitações solitárias ocorrem em apenas cerca de 10% dos casos.<sup>10</sup>

## 3.2. Tuberculose extrapulmonar

A tuberculose extrapulmonar define-se como qualquer forma de tuberculose (caso possível, provável ou confirmado) que surge noutra órgão para além dos pulmões. É mais frequente em crianças com idade inferior a 5 anos e em crianças e adolescentes que vivem com VIH ou imunodeprimidas. A suspeita de doença é muitas vezes tardia, conduzindo ao atraso no diagnóstico e risco elevado de evolução para formas graves e disseminadas. Os sintomas variam de acordo com a localização da doença e é a persistência dos mesmos, por vezes associados a perda ponderal (ou má progressão ponderal) e febre, que levam à suspeita da doença.<sup>9-13</sup>

As formas mais frequentes de tuberculose extrapulmonar são a linfadenopatia (67%), seguida pelo envolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC) (13%), pleural (6%), a forma miliar/disseminada (5%) e a osteoarticular (4%). A linfadenite intratorácica, é desde 2021, classificada como TB pulmonar. Outras formas são a vertebral, pericárdica, abdominal, renal e cutânea.<sup>14,15</sup>

Na abordagem da criança com suspeita de TB extrapulmonar é novamente fundamental a colheita de história clínica e a realização do exame objetivo. A história de contacto com tuberculose, permite elevar o grau de suspeita. A colheita de amostras microbiológicas adequadas do local, complementadas com amostras respiratórias, nomeadamente, expectoração, expectoração induzida, suco gástrico ou fezes, a utilização dos testes moleculares, a realização de radiografia de tórax e o rastreio de infecção VIH, completam a metodologia de abordagem da criança com suspeita de TB extrapulmonar.

### 3.2.1. Meníngea

O envolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC) pode ocorrer em 0,5-2% das crianças com tuberculose não tratada e como complicação de tuberculose miliar em 50% casos. Mais de metade dos doentes tem idade inferior a 2 anos.<sup>10,15</sup>

Surge habitualmente 2-6 meses após a infeção primária, com apresentação subaguda (os sintomas desenvolvem-se ao longo de semanas), sem resposta ao tratamento antibiótico convencional. A radiografia de tórax é anormal em 90% das crianças, podendo não existir história prévia de sintomatologia respiratória. Os testes imunológicos são positivos em cerca de 1/3 das crianças.<sup>15</sup>

A meningite é a forma mais frequente de apresentação, verificando-se em 95% dos casos. Os tuberculomas e abscessos tuberculosos são formas raras de envolvimento do SNC, estando presentes em 5% e 1% dos casos, respetivamente. Os tuberculomas podem surgir na fase aguda ou como reação paradoxal após o início do tratamento.<sup>15,16</sup>

A apresentação clínica da tuberculose meníngea compreende 3 fases, com diferente sintomatologia e prognóstico variável, conforme a fase em que o diagnóstico é efetuado. A fase I cursa habitualmente com sintomas constitucionais inespecíficos, tais como febre, cefaleias, vômitos, anorexia e irritabilidade; seguidamente a fase II em que surge paralisia de pares cranianos (III, VI e VII) e aparecimento de sinais meníngeos; na fase III pode ocorrer alteração do estado de consciência, com aumento da pressão intracraniana.<sup>15,17</sup>

As cefaleias são um sintoma de apresentação frequente nos adultos, mas raro nas crianças. Por outro lado, estas apresentam mais frequentemente convulsões.<sup>18</sup>

O diagnóstico é efetuado maioritariamente em fases mais tardias: na fase II em 50% dos doentes e na fase III em 1/3 dos casos. Os doentes que são diagnosticados em fase III têm pior prognóstico, ocorrendo morte ou sequelas graves em 40-50% dos casos. Índices de avaliação neurológica (APACHE II, GCS) com maior gravidade e a presença de hidrocefalia correlacionam-se com pior prognóstico neurológico ( $p < 0.05$ ).<sup>19</sup>

No líquido cefalorraquidiano (LCR) revela frequentemente pleocitose, com predomínio linfocítico, hiperproteinorráquia e hipoglicorráquia (na fase III). Contudo, na fase inicial da doença, pode existir um predomínio de neutrófilos. A adenosina deaminase (ADA) encontra-se elevada ( $> 10U/L$ ) em correlação com o aumento de proteínas, com uma sensibilidade de 94,7% e especificidade de 90,5%. Cerca de 10-30% dos doentes apresentam bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) no LCR, com uma positividade no exame cultural micobacteriológico de 30-70%.<sup>15</sup>

A neuroimagem na tuberculose meníngea pode relevar sinais de isquemia, hidrocefalia (que se desenvolve em 80% dos casos), tuberculomas, reforço das meninges basais e hiperdensidade das cisternas basais.<sup>15,16</sup>

O aspirado gástrico é positivo em 10% dos doentes com tuberculose meníngea e, de destacar, que o teste tuberculínico pode ser anérgico no contexto de doença grave, não sendo utilizado para o diagnóstico, mas associando-se a mortalidade mais elevada.<sup>15</sup>

A OMS recomenda a utilização dos testes moleculares no diagnóstico, verificando-se uma especificidade de 100% e sensibilidade de 39% do Xpert MTB/RIF no LCR da criança com meningite.<sup>20</sup>

### 3.2.2. Osteoarticular

A tuberculose osteoarticular corresponde a 1-2% dos casos de tuberculose na criança, sendo mais prevalente na segunda década de vida, com exceção da dactilite que é mais frequente em crianças com menos de 5 anos de idade. Desenvolve-se por disseminação hematogénea, 1 a 3 anos após a infeção primária. Em crianças imunocompetentes apresenta-se habitualmente com lesões esqueléticas axiais isoladas.

No entanto, os doentes imunodeprimidos podem apresentar lesões múltiplas, com sintomas sistêmicos associados. As apresentações clínicas mais frequentes são a espondilite, artrite e osteomielite. Na primeira pode ocorrer disseminação para os músculos paravertebrais (abscessos de Pott). A artrite é habitualmente monoarticular, envolvendo grandes articulações de carga.<sup>10,21</sup>

A osteomielite ocorre em 10% dos casos. Clinicamente, manifestam-se como sinais de infeção osteoarticular, com dor à palpação, edema e diminuição da mobilidade. Os sintomas sistêmicos ocorrem em apenas um terço dos doentes.<sup>10,16</sup>

À data do diagnóstico, cerca de 50% dos doentes apresentam doença pulmonar associada e o teste tuberculínico é, na maioria das vezes, positivo. No entanto, frequentemente, a ausência de história de exposição, a inespecificidade dos sintomas e a ausência de sintomas sistêmicos, dificultam o diagnóstico, tornando-o um desafio.<sup>10</sup>

Os exames de imagem (radiografia e ressonância magnética) permitem melhor caracterização das lesões osteoarticulares. Os exames micobacteriológicos do líquido articular/produto de biópsia óssea e o exame anatomopatológico de biópsia óssea ou da sinovial, possibilitam a confirmação diagnóstica.

### 3.2.3. Disseminada

A tuberculose miliar corresponde a 1-2% das formas de tuberculose na criança, ocorrendo por disseminação hematogénea. Atinge preferencialmente crianças com idade inferior a 5 anos ou imunocomprometidas. Define-se como uma forma de tuberculose com apresentação multissistémica que surge dois a seis meses após infeção, com envolvimento meníngeo em 50% dos casos.<sup>9,10,17</sup>

A sintomatologia de apresentação cursa mais frequentemente com febre (76%) e tosse (68%), seguida de sintomas constitucionais como perda ponderal (43%), anorexia (41%) e hipersudorese noturna (36%). Ao exame objetivo, a criança pode apresentar as seguintes alterações: febre (68%), hepatomegalia (64%), alterações na auscultação pulmonar (48%), esplenomegalia (39%) e adenopatias (29%).<sup>22</sup>

Os achados radiológicos podem incluir padrão miliar clássico, com micronódulos (<2mm), presente em 50% dos casos, derrame pleural/mediastínico e/ou adenopatias hilares/mediastínicas.<sup>10,22</sup>

Os exames culturais apresentam uma positividade de 30-60% e é de salientar que, à semelhança da tuberculose meníngea, o teste tuberculínico é frequentemente anérgico, pela infeção grave.<sup>23</sup>

A meningite pode ocorrer concomitantemente em 20-40% das crianças. Os tubérculos coroideus são observados em 70% das crianças e são patognomónicos de tuberculose miliar.<sup>23</sup>

### 3.2.4. Linfática

A linfadenite tuberculosa é a forma de apresentação extrapulmonar mais frequente, ocorrendo em 50% dos casos. Em áreas endémicas é responsável por 22-48% das adenopatias cervicais persistentes na criança.<sup>10,24</sup>

Os gânglios mais frequentemente afetados são os cervicais (por extensão dos gânglios paratraqueais), seguidos dos supraclaviculares e axilares. Inicialmente apresentam-se como adenopatias móveis, de consistência firme, indolores, com 2-4cm de diâmetro, tornando-se posteriormente aderentes, com sinais inflamatórios (eritema e edema cutâneo) e com risco de evolução para escrófula. Os sintomas constitucionais como febre, astenia e má progressão ponderal estão presentes em cerca de metade das crianças.<sup>10,22</sup>

Frequentemente existe história de exposição a tuberculose, verificando-se aparecimento de sintomas seis a doze meses após infeção inicial. Os testes imunológicos são habitualmente positivos na criança imunocompetente e a radiografia de tórax apresenta alterações em 75% dos casos.<sup>10,22</sup>

A ecografia é um importante exame complementar de diagnóstico na suspeita de tuberculose ganglionar, podendo revelar aspectos ganglionares sugestivos tais como, gânglios hiperecogênicos, com limites mal definidos, com hilo ausente ou indefinido e com necrose associada.<sup>25</sup>

A biópsia por agulha fina é um procedimento simples e seguro que aliada aos exames micobacteriológicos e testes moleculares, possibilita um rápido diagnóstico na idade pediátrica. Os exames citológicos/histológicos com a identificação de granulomas caseosos de células gigantes são altamente sugestivos de tuberculose, no entanto, isoladamente não permitem a distinção com outras causas granulomatosas.<sup>26</sup>

### 3.2.5. Pleural

A tuberculose pleural surge como complicação da tuberculose pulmonar em 2-38% dos casos pediátricos, sendo mais frequente no adolescente. Pode ocorrer como forma primária (seis a doze semanas após infecção) ou como reativação, resultando da disseminação hematogênea direta do espaço pleural, seguida de uma reação de hipersensibilidade.<sup>27</sup>

Tipicamente é unilateral (apenas 5% são bilaterais), envolvendo mais frequentemente o lado direito. Pode associar-se a atingimento pulmonar parenquimatoso, sobretudo nos casos de reativação.<sup>27</sup>

Os sintomas mais frequentes são dor torácica, tosse, astenia, dispneia e anorexia. Os achados ao exame físico podem mimetizar os de uma pneumonia bacteriana.

O líquido pleural caracteriza-se por ser um exsudado linfocítico, com glicose diminuída (< 40mg/dL) e ADA elevada (> 40U/L). O exame direto do líquido pleural é frequentemente negativo, sendo a cultura positiva em 20-40% dos casos. A sensibilidade diagnóstica aumenta para 70% com o Teste de Amplificação de Ácidos Nucleicos (TAAN) de micobactérias e para 90% se aliada ao doseamento de ADA.<sup>10,27</sup>

A biópsia pleural pode otimizar a sensibilidade diagnóstica, dado que a cultura de tecido pleural é positiva em 40-60% dos casos, devendo idealmente efetuar-se este procedimento quando se suspeita de tuberculose pleural.<sup>10,27</sup>

### 3.2.6. Pericárdica

A pericardite tuberculosa é responsável por 4% dos casos de pericardite aguda em países industrializados e mais de 69% nos países em desenvolvimento. Ocorre como complicação da tuberculose pulmonar em 1-2% dos casos, por extensão de gânglios linfáticos contíguos ou por via hematogênea.<sup>28</sup>

A pericardite tuberculosa evolui em 4 fases: na fase I ocorre um infiltrado neutrofílico fibrinoso com formação de granulomas a nível do pericárdio, seguido do aparecimento de derrame linfocítico serohemática na fase II; na fase III desenvolve-se um espessamento pericárdico com granulomas caseosos e, por fim, na fase IV surge a pericardite constritiva (em 29% das crianças). O tamponamento cardíaco ocorre mais frequentemente nas crianças do que nos adultos. O envolvimento miocárdico é extremamente raro.<sup>29</sup>

Clinicamente por apresentar-se como dispneia, dor torácica, tosse, febre, anorexia. No exame objetivo pode existir hepatomegalia, distensão da veia jugular, pulso paradoxal ou atrito pericárdico.<sup>10</sup>

A radiografia de tórax revela cardiomegalia em 91% dos casos, derrame pleural e infiltrados pulmonares em 40 e 25% dos doentes, respetivamente. O ecocardiograma mostra derrame pericárdico e/ou espessamento do pericárdio.<sup>30</sup>

O eletrocardiograma pode evidenciar inversão de onda RT, achatamento do QRS e elevação de ST.

Os testes imunológicos, nomeadamente os testes IGRA podem ser ferramentas adjuvantes na decisão de tratar.<sup>31</sup>

A pericardiocentese é o exame diagnóstico de eleição, tendo um papel terapêutico no caso de tamponamento. O líquido pericárdico apresenta características de exsudado linfocítico, hemático, com ADA aumentada (> 35U/L, com sensibilidade de 90% e especificidade de 74%). O exame cultural micobacteriológico é positivo em 0-42% dos doentes. A sensibilidade diagnóstica é de 87% nos exames anatomopatológicos, com identificação de granulomas caseosos e de 81% no TAAN, com uma especificidade de 75%.<sup>30</sup>

### 3.2.7. Abdominal

A tuberculose abdominal ocorre por disseminação hematogénea e complica 6-38% dos casos de tuberculose pulmonar não tratada. Pode apresentar-se sob a forma intestinal ou peritoneal. A idade média de apresentação é de 6 a 14 anos, podendo manifestar-se como distensão abdominal com ascite ou por uma massa abdominal. A evolução é habitualmente insidiosa, sendo o diagnóstico efetuado no início da sintomatologia abdominal em menos de 50% dos doentes.<sup>10</sup>

A ecografia e a tomografia computadorizada (TC) aliada ao estudo bioquímico, molecular e cultural do líquido ascítico (quando disponível) são a chave para o diagnóstico. Salienta-se a importância de efetuar o diagnóstico diferencial com tuberculose intestinal nas suspeitas de doença inflamatória intestinal, recorrendo aos exames histológicos e exames micobacteriológicos.<sup>10</sup>

## 3.3. Tuberculose perinatal

A TB na gravidez está associada a mau prognóstico, pelo que o diagnóstico precoce é importante para a prevenção da morbimortalidade materna e perinatal.<sup>32,33</sup> A TB perinatal é uma condição rara, mas com elevada mortalidade devido, por um lado, à falta de suspeição e atraso no diagnóstico e por outro, à rápida evolução da doença e início tardio do tratamento.<sup>32,34-37</sup> O risco de prematuridade e baixo peso ao nascimento é duas a três vezes superior e o risco de morte perinatal é seis vezes superior.<sup>36-38</sup>

Na grávida, a supressão fisiológica da imunidade celular em detrimento da imunidade humoral exacerbada, pode comprometer a capacidade de resposta ao Mt.<sup>36,39,40</sup> Sem evidência direta demonstrada da gravidez sobre a TB<sup>16,20</sup>, a influência indireta prende-se com o facto de muitos dos sintomas se sobreporem aos tipicamente atribuíveis à gravidez, como astenia e taquipneia, que podem atrasar o diagnóstico e tratamento. Adicionalmente, cerca de um a dois terços dos doentes têm infeção latente, tornando o diagnóstico ainda mais difícil.<sup>32,37,38</sup>

Existem duas vias de transmissão vertical da infeção, cada uma responsável por cerca de 50% dos casos: por transmissão de bacilos por via placentar e por ingestão ou aspiração de líquido amniótico infetado *in útero* ou na passagem pelo canal de parto.<sup>37,41,42</sup> Na disseminação hematogénea, os bacilos atravessam a placenta e através da veia umbilical e atingem o fígado, onde se forma o complexo primário, com posterior envolvimento dos gânglios linfáticos periportais e infeção secundária do pulmão.<sup>42</sup> Na maioria dos casos, os bacilos, após atingirem o pulmão, permanecem inativos durante o período fetal e mesmo após o nascimento. O aumento da oxigenação e incremento da circulação pulmonar que ocorrem após o nascimento, podem conduzir à ativação da tuberculose. A disseminação ocorre através da circulação fetal para outros órgãos ou sistemas, aumentando o risco de formas disseminadas e/ou meníngeas. Habitualmente, a infeção transplacentar ocorre no final da gestação e a aspiração de líquido amniótico infetado ocorre na fase perinatal.<sup>36</sup> O recém-nascido também pode adquirir a doença *in útero* ou intraparto, através da aspiração ou ingestão de líquido amniótico infetado com bacilos, ou ainda por contacto direto com o trato genital materno infetado, durante a passagem no canal de parto, com formação do complexo primário pulmonar ou intestinal.<sup>32,36,42</sup> A transmissão pós-natal precoce pode ocorrer também por contacto com familiar ou convivente próximo com tuberculose ativa.<sup>36</sup>

A tuberculose no período neonatal tem sido classicamente dividida em 2 tipos: congênita e pós-natal.<sup>36,38</sup> A importância na diferenciação entre TB congênita e pós-natal prende-se apenas com a epidemiologia da doença, no que concerne à fonte de contágio, já que a apresentação clínica, o diagnóstico e a orientação da TB no período neonatal é a mesma para ambas as entidades.<sup>37,43</sup> Dada a dificuldade na determinação exata do momento de transmissão, a terminologia foi alterada de congênita para perinatal, de forma a incluir a infecção pós-natal precoce.<sup>44</sup>

Dado que o quadro clínico muitas vezes mimetiza uma infecção bacteriana, a TB deve ser considerada nos RN com quadro respiratório de agravamento progressivo e fraca resposta ao tratamento antibacteriano, sobretudo na presença de risco epidemiológico.<sup>34,36,40,43</sup> Da mesma forma, devem ser submetidos a investigação diagnóstica todos os recém-nascidos cuja mãe tenha desenvolvido TB durante a gravidez, mesmo se assintomáticos.<sup>32,37</sup>

A única lesão patognomónica de TB congênita é a presença de complexo primário com granulomas caseificantes no fígado.<sup>36</sup>

A TB perinatal é difícil de detetar, decorrente da presença de poucas ou nenhuma manifestações no feto durante a gravidez e da clínica inespecífica no recém-nascido.<sup>32</sup> Os recém-nascidos infetados têm frequentemente parto pré-termo, os sinais clínicos podem ser evidentes ao nascimento ou após alguns dias ou semanas e podem aparecer de forma aguda ou prolongada.<sup>36</sup> Na maioria dos casos surgem apenas ao fim de duas a três semanas, a mãe é frequentemente assintomática, o seu diagnóstico é feito apenas após o parto e mesmo após o diagnóstico de TB no recém-nascido, sendo fundamental a exclusão de tuberculose materna, perante a suspeita de TB perinatal.<sup>32,36,37,39</sup>

O pulmão e o fígado são os órgãos mais frequentemente envolvidos na TB perinatal.<sup>35</sup> O quadro clínico mais frequente inclui recusa alimentar, febre, irritabilidade, má progressão ponderal, tosse, dificuldade respiratória, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatia e distensão abdominal.<sup>35,36,39</sup> Quadros mais graves ocorrem com meningite, sépsis, pneumonia miliar, pneumonia recorrente e CID.<sup>36</sup> Letargia, icterícia, colestase, ascite, otite média aguda com ou sem mastoidite, parotidite, osteomielite, abscesso paravertebral e lesões cutâneas papulares ou pustulares são outras manifestações clínicas possíveis.<sup>36</sup>

Os recém-nascidos têm maior risco de progressão para doença com envolvimento miliar e meníngeo, pelo que a investigação deve sempre incluir a sua exclusão.

Os critérios de diagnóstico de tuberculose congênita, foram estabelecidos por Beitzke em 1935 e revistos por Cantwell em 1994, e incluem a identificação de Mt (em PCR ou cultura) e pelo menos 1 dos seguintes:

- i.** Sintomas na primeira semana de vida
- ii.** Complexo primário ou granulomas caseificados no fígado
- iii.** Infecção da placenta ou do trato genital materno
- iv.** Exclusão de transmissão pós-natal, com investigação minuciosa dos contactos, incluindo profissionais de saúde da maternidade

Considerando que o sistema imunitário do recém-nascido não está totalmente desenvolvido ao nascimento e que a resposta imunológica pode demorar duas a dez semanas após a infecção, o TST pode ser negativo, ainda que estejamos perante um recém-nascido com um quadro grave de TB.<sup>32</sup>

A radiografia de tórax é normal em apenas 10% dos casos, sendo o padrão miliar o mais frequente (50% dos casos).<sup>32,34,36,40</sup> A ecografia abdominal mostra alterações em 75-90% dos casos.<sup>32,34,36</sup> O estudo do aspirado gástrico é positivo em cerca de 70% dos casos.<sup>32,34,36,37</sup> Embora no período neonatal a meningite seja uma apresentação pouco frequente de TB, é recomendável fazer estudo do LCR.<sup>36,37</sup>

No recém-nascido com suspeita de tuberculose, não deve ser esquecido o estudo microbiológico, recorrendo também às técnicas moleculares, e anatomopatológico da placenta e líquido amniótico.<sup>39,45</sup>

## 4. Exames imagiológicos e laboratoriais

Em 2020, das cerca de 1,1 milhões de crianças que desenvolveram TB, apenas 399.000 (36,5%) foram notificadas. Esta subnotificação é ainda maior entre crianças com idade inferior a 5 anos, com apenas 27,5% das crianças notificadas. Adicionalmente, a mortalidade relacionada com a TB em crianças e adolescentes com idade inferior a 15 anos foi estimada em 226 000 casos em 2020, dos quais 80% em crianças com idade inferior a 5 anos e 96% em crianças que não tiveram acesso a tratamento.<sup>41</sup>

A baixa taxa de deteção de casos em crianças pode dever-se a vários fatores:

- i. As formas da doença são geralmente paucibacilares com conseqüente dificuldade na confirmação microbiológica;
- ii. Falta de um teste diagnóstico *point-of-care* com sensibilidade comprovada;
- iii. Dificuldade na obtenção de amostras, nomeadamente, amostras respiratórias.

Em 2022, a OMS atualizou as recomendações no rastreio de TB em idade infantil, salientando a importância do uso dos testes moleculares, nomeadamente Xpert MTB/RIF e o Xpert MTB/RIF Ultra, em vez das metodologias tradicionais de microscopia direta/cultura e teste fenotípico de sensibilidade a antibióticos (TSA).<sup>41</sup> Esta abordagem permite a celeridade na confirmação da doença em amostras paucibacilares e na identificação de resistência à rifampicina e a utilização mais ampla das amostras biológicas que podem ser utilizadas no diagnóstico. Prevê-se, atualmente, o estudo de fezes em substituição de colheitas mais invasivas como aspirados gástricos ou nasofaríngeas, no caso da criança não conseguir produzir expectoração.

A radiografia de tórax e colheita de amostras biológicas para exame direto e cultural são alguns dos exames considerados na abordagem da criança com suspeita de doença. Apesar de nem sempre ser possível a confirmação microbiológica do caso, a procura do agente deve ser exaustiva perante a suspeita clínica e antes de iniciar tratamento. A prova tuberculínica (TST) e o Interferon-gamma release assays (IGRA) não são fundamentais para o diagnóstico de tuberculose doença, documentando apenas a existência de memória imunológica e de exposição prévia ao bacilo. Resultados negativos não excluem TB ativa e um resultado positivo não a confirma.

### 4.1. Exames imagiológicos

#### 4.1.1. Radiografia de tórax

A radiografia de tórax mantém-se como o exame radiológico de eleição na TB pulmonar devendo ser sempre efetuado perante suspeita de doença. É útil não apenas no diagnóstico na doença, mas também na avaliação da sua evolução após início do tratamento.<sup>11,46,47</sup>

Não existem sinais radiológicos patognomônicos de TB pulmonar. As alterações mais frequentes são o alargamento mediastínico por adenomegalias (predomínio à direita), presença de lesão parenquimatosa persistente e/ou atelectasia, cavitações (mais frequente nos adolescentes e adultos) e derrame pleural. A radiografia lateral do tórax poderá ser útil na identificação de adenomegalias hilares em crianças pequenas e em que a imagem tímica se sobrepõe.<sup>48, 49</sup>

A radiografia de tórax poderá também identificar formas graves como o atingimento parenquimatoso difuso na TB miliar, extensão para a pleura com a presença de derrame pleural e também identificar complicações tardias da doença nomeadamente tuberculoma, bronquiectasias ou aspergiloma.<sup>48, 49</sup>

#### 4.1.2. Tomografia computadorizada do tórax

A TC do tórax poderá ser uma adjuvante importante na decisão clínica devendo ser efetuada em situações específicas nomeadamente nos casos de discrepância clínico-radiológica. Trata-se do exame ideal para avaliação do envolvimento ganglionar mediastínico e eventual compressão das vias aéreas. Estudos descrevem elevada rentabilidade para a decisão de iniciar tratamento como TB doença em crianças com idade inferior a quatro anos, teste tuberculínico positivo e com radiografia de tórax normal.<sup>49, 50</sup>

Tabela 3. **Indicações para realização de TC torácica**

<b>Criança assintomática, com contacto bacilífero conhecido, teste tuberculínico positivo e radiografia tórax duvidosa ou não conclusiva</b>
<b>Criança sintomática, com contacto bacilífero, teste tuberculínico positivo e radiografia tórax normal</b>
<b>Crianças imunodeprimidas com contacto bacilífero conhecido independentemente do resultado do teste tuberculínico e radiografia de tórax normal</b>
<b>Avaliação de complicações: adenopatias compressivas, áreas de “air trapping” ou atelectasia, cavitações, bronquiectasias, fístulas broncopleurais</b>
<b>Duração e intimidade do contacto</b>
<b>Estado imunitário do indivíduo exposto</b>

#### 4.1.3. Ecografia

A ecografia é uma ferramenta útil nas diversas formas de tuberculose. Permite detetar efusões e guiar os procedimentos diagnósticos destas (ex.: derrame pleural, derrame pericárdico, líquido articular, biópsia sinovial ou pleural). Pode ainda ser útil na identificação de adenopatias, lesões, nomeadamente granulomas, esplénicas ou hepáticas.<sup>11</sup>

Apresenta como vantagens a ausência de exposição a radiação ionizante, a possibilidade de realizar o exame sem sedação e a portabilidade dos aparelhos ecográficos. Tem como principais limitações o facto de ser dependente do operador e a baixa acuidade na visualização de estruturas com ar. O benefício da sua utilização deve ser considerado individualmente.<sup>51</sup>

#### 4.1.4. Ressonância magnética

A ressonância magnética (RMN) assume importância nos doentes com necessidade de realizar múltiplas TC (ex.: TB sob terapêutica com fármacos de 2ª linha, MDR-TB ou tratamento prolongado). Nestas situações, a RMN tem a vantagem de ser um exame sem exposição a radiação ionizante.

A RMN é essencial na investigação de determinadas formas extrapulmonares, nomeadamente na TB do SNC.

Quando comparada à radiografia do tórax, a RMN tem maior acuidade na avaliação de anomalias pulmonares e pleurais e na caracterização de adenopatias. Comparativamente à TC do tórax, apresenta sensibilidade e especificidade semelhante na detecção da maioria das alterações, à exceção da identificação de micronódulos e opacidades em vidro despolido, onde a TC se manifesta superior.<sup>53</sup>

Tem como desvantagem os altos custos associados, a necessidade de sedação para a sua realização e a disponibilidade diminuta em alguns centros.

## 4.2. Exames laboratoriais

O isolamento de Mt em cultura é considerado o *gold standard* para o diagnóstico de TB. É, no entanto, prejudicado por ser uma análise muito demorada (pode demorar até 60 dias para haver um resultado positivo) e pela sensibilidade reduzida, devido à escassez de bactérias nas amostras pediátricas.<sup>54</sup> A introdução de testes moleculares (TAAN) foi crucial para o algoritmo de diagnóstico.<sup>9,12</sup> Contudo, a obtenção de amostras invasivas continua a representar um desafio significativo.<sup>55</sup> A introdução dos testes moleculares de resistências (Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/RIF ultra, Genotype, permite a identificação molecular do Mt, como também a identificação de mutações que conferem resistências aos principais antibióticos. Recentemente, foi destacada a utilidade de amostras de fezes para a detecção de TB na criança, através da aplicação do Xpert MTB/RIF Ultra, uma vez que este apresenta limites de detecção significativamente baixos (15,6 CFU/ml), ao incorporar sondas específicas de Mt, IS6110 e IS1081, em conjunto com o gene rpoB. De salientar, uma vez mais, que a utilização de amostras de fezes no sistema Xpert MTB/RIF Ultra foi incluída recentemente nas recomendações da OMS para o diagnóstico da TB em crianças.<sup>41, 55, 56</sup>

### 4.2.1. Amostras biológicas

Deve ser efetuada colheita de todas as amostras possíveis para confirmação bacteriológica do caso de TB. As amostras incluem: expectoração, expectoração induzida, suco gástrico, lavado broncoalveolar e fezes nos casos de TB pulmonar; biópsias, gânglios, aspirados, LCR, e outras amostras biológicas nos casos de TB extrapulmonar. Todas devem ser enviadas para realização de análises laboratoriais que não só possibilitam a identificação do agente infeccioso, como também permitem fazer a avaliação do perfil de suscetibilidade aos tuberculostáticos.

Se possível efetuar as colheitas antes do início da terapêutica.

- i.** Utilizar recipientes descartáveis de plástico, esterilizados, de encerramento hermético e que não permitam, ao abrir, a formação de aerossóis;
- ii.** Identificar os recipientes com o nome do doente, origem da amostra, data e hora da colheita;
- iii.** Colher assepticamente, de forma a minimizar a contaminação da amostra com a flora saprófita do doente e/ou bactérias do ambiente e de modo que a amostra seja representativa do local da infeção;
- iv.** Colher o produto em quantidade suficiente para os exames requisitados;
- v.** Os esfregaços não são recomendados para o isolamento de micobactérias;
- vi.** Não utilizar fixantes ou conservantes;
- vii.** Transportar rapidamente as amostras para o laboratório para evitar o crescimento de bactérias e fungos contaminantes;

viii. Após a colheita, as amostras podem permanecer à temperatura ambiente se enviadas de imediato ao laboratório. Se o tempo de transporte para o laboratório for superior a uma hora, as amostras devem ser mantidas refrigeradas ou congeladas, durante um período de tempo que não deve exceder os 5 dias, até ao envio ao laboratório;

ix. Exceções:

- a. As amostras de urina devem ser enviadas de imediato ao laboratório; caso não seja possível, devem ser centrifugadas e o sedimento conservado a 4°C até envio ao laboratório
- b. Os lavados gástricos devem ser neutralizados com 100mg de bicarbonato de sódio no momento da colheita (no máximo até 3h após colheita, uma vez que ocorre perda de viabilidade celular das micobactérias). Após neutralização podem ser conservados a 4°C até processamento.
- c. As amostras devem ser transportadas num recipiente apropriado e fechado hermeticamente (recipiente primário) que, por sua vez, deverá ser colocado num recipiente secundário com as mesmas características do primário. Entre o recipiente primário e secundário deve-se colocar material absorvente (ex.: algodão hidrófilo) em quantidade suficiente para absorver o dobro do conteúdo completo do recipiente primário. Não se devem utilizar envelopes acolchoados para o envio de amostras.

#### 4.2.1.1. Suco gástrico

##### 4.2.1.1.1. Informações gerais

É a amostra mais colhida na idade pediátrica, tendo em conta a maior dificuldade da criança em produzir expectoração (que é, na sua maioria, engolida). No entanto, é uma amostra muito sensível, dado o carácter ácido do suco gástrico que pode inviabilizar os bacilos presentes, pelo que as normas de colheita e processamento devem ser respeitadas. Idealmente, devem ser colhidas três amostras em três dias consecutivos, em regime de internamento e após 6-8h de jejum, com a criança deitada, antes de estar completamente acordada e antes de deglutir.<sup>21,57</sup>

Tabela 4. **Colheita de suco gástrico - normas de realização do procedimento**

<b>Pausa alimentar 6-8h</b>
<b>Introdução de SNG (nº 10) até ao estomago (não usar lubrificante – bacteriostático)</b>
<b>Aspirar 10-20 ml de suco gástrico.</b>
<b>Se amostra obtida inferior a 10ml verificar localização da sonda e administrar 20-30 ml de água esterilizada (evitar soluções salinas ou não esterilizadas)</b>
<b>Se amostra obtida for inferior a 10ml colocar a criança em decúbito lateral esquerdo e aspirar novamente. Retirar a sonda enquanto se aspira continuamente.</b>
<b>A amostra deve ser enviada para o laboratório de imediato e neutralizada adicionando 100mg de bicarbonato de sódio. Se as amostras não puderem ser enviadas no período de 1h, para o laboratório, devem ser refrigeradas a 4°C.</b>

#### 4.2.1.2. Expetoração espontânea

É difícil de obter na criança mais pequena, sobretudo em idades inferiores a 10 anos, uma vez que o mecanismo da tosse é frequentemente ineficaz. Deve ser tentado este método em crianças capazes de expetorar e devem ser colhidas três amostras em três dias consecutivos, idealmente de manhã. Atualmente, nos doentes em ambulatório, é recomendada a obtenção de duas amostras de expetoração no mesmo dia por forma a obter um diagnóstico mais precoce.

Tabela 5. **Colheita de expetoração - normas de realização do procedimento**<sup>57</sup>

<b>Lavar a boca só com água antes de iniciar a colheita para minimizar a contaminação com flora oral.</b>
<b>Colher a primeira expetoração da manhã, para um recipiente estéril, 5-10mL por amostra</b>
<b>Após a colheita, as amostras podem permanecer à temperatura ambiente se enviadas de imediato ao laboratório. Se o tempo de transporte para o laboratório for superior a uma hora, as amostras devem ser mantidas refrigeradas ou congeladas</b>

#### 4.2.1.3. Expetoração induzida

Apresenta maior rentabilidade do que os restantes métodos de colheita de secreções respiratórias, contudo, a sua execução exige local e equipamento apropriado que garanta as medidas de segurança, dada a elevada contagiosidade de Mt em partículas aerossolizadas. A probabilidade de isolamento do agente aumenta significativamente quando associada às colheitas de suco gástrico. Consiste em induzir a expetoração através de uma nebulização com solução hipertónica complementada com nebulização com broncodilatador de modo a evitar o broncospasma. Devem ser obtidas igualmente três amostras em três dias consecutivos. As amostras obtidas por aspiração (aspirado nasofaríngeo) têm baixa sensibilidade estando descrita a sua utilização apenas quando não é possível a realização de expetoração induzida.

Tabela 6. **Colheita de expetoração induzida - normas de realização do procedimento**<sup>57</sup>

<b>Nebulização com solução salina hipertónica a 3% durante 5 a 15 minutos (de acordo com a idade e a produção de expetoração)</b>
<b>Incentivar a tosse cada 5 min apos o início da nebulização</b>
<b>Obter cerca de 2 a 5ml de amostras, refrigerar a 4°C e enviar para o laboratório tendo o cuidado de mencionar o tipo de colheita</b>
<b>Nebulização com broncodilatador de ação rápida (salbutamol)</b>

#### 4.2.1.4. Lavado broncoalveolar

A broncofibroscopia poderá ser útil na avaliação da extensão da doença nas vias aéreas, colheita de amostras e tratamento de lesões obstrutivas brônquicas. O envolvimento das vias aéreas na TB da criança está descrito em cerca de 40-60% dos casos, frequentemente com atingimento do brônquio intermédio, brônquio principal esquerdo e traqueia. O lavado broncoalveolar (LBA) tem maior rentabilidade na confirmação da doença quando há atingimento parenquimatoso e não apenas da via aérea. A obtenção do lavado broncoalveolar deverá ser sempre considerada antes da instituição de tratamento e perante forte suspeita clínica da doença, apesar da negatividade dos exames diretos/microbiológicos previamente obtidos.<sup>58</sup>

Deve ser colhida amostra para um recipiente estéril, pelo menos com mais de 5ml de volume. Deve evitar-se contaminação do broncoscópio com água canalizada. As micobactérias saprófitas podem originar resultados de culturas falso positivas.<sup>57</sup>

Tabela 7. **Crítérios para realização de broncofibroscopia**

<b>Suspeita de compressão extrínseca das vias aéreas ou de lesão endobrônquica</b>
<b>Elevada suspeita clínica, mas negatividade de outros exames microbiológicos</b>
<b>Exclusão de outros diagnósticos</b>

#### 4.2.1.5. Fezes

A introdução de testes em fezes para diagnóstico de TB pediátrica acrescenta um novo tipo de amostra a uma plataforma de diagnóstico. A recolha de fezes é geralmente feita pelos prestadores de cuidados ou pelos próprios doentes, dependendo da idade. Idealmente, tem lugar no estabelecimento de saúde, no entanto, a colheita de amostras a pedido é frequentemente desafiadora, pelo que muitas vezes, as fezes são recolhidas em casa. Podem ser utilizados diferentes tipos de recipientes, alguns com uma pequena colher integrada na tampa de rosca, desde que sejam de boca larga e tenham capacidade para acondicionar cerca de 3-5g de fezes.<sup>21</sup>

Tabela 8. **Colheita de fezes – normas de realização do procedimento**<sup>58</sup>

<b>Idealmente, recolher a amostra do primeiro movimento intestinal diário. Se possível, esvaziar primeiro a bexiga.</b>
<b>Se a amostra tiver de ser colhida de uma criança que usa fralda, recolher as fezes diretamente da fralda imediatamente após dejeção.</b>
<b>Encher o recipiente com a amostra de fezes até cerca de metade do volume, utilizando, por exemplo a colher fornecida com alguns tipos de recipientes, um saco de plástico limpo, um pedaço de papelão limpo ou uma colher limpa. Não encher o recipiente até ao cimo.</b>
<b>Fechar bem o recipiente, colocar em saco de plástico com material absorvente de modo que este possa absorver quaisquer derrames.</b>
<b>Armazenar em local limpo e fresco (ex.: frigorífico), evitando a exposição à luz solar direta. As fezes podem ser armazenadas até 3 dias no máximo até 35°C ou um máximo de 7 dias se conservadas entre 2 a 8°C, contudo, devem ser enviadas para o laboratório assim que possível (de preferência no próprio dia da colheita). Não congelar a amostra.</b>

#### 4.2.1.6. Outros (urina, LCR, sinovial, pleural, pericárdico, peritoneal, biópsia de lesões suspeitas)

O tipo de amostras colhidas deve estar de acordo com a localização da doença na suspeita de tuberculose. A colheita de amostras nas formas extrapulmonares, quando exequível, deve ser realizada antes do início do tratamento. A OMS recomenda, mais uma vez, a utilização do Xpert® nas amostras biológicas colhidas nas formas extrapulmonares.<sup>21</sup>

Tabela 9. **Colheita de outros produtos – normas de realização do procedimento**

<b>Urina</b>	Colher a primeira urina da manhã durante três dias consecutivos após a higiene e fazer chegar ao laboratório o mais rápido possível. Deve ser refrigerada se demorar mais do que uma hora a ser transportada.
<b>LCR</b>	Colher o máximo possível, considerando que volumes inferiores a 0,5mL só permitem fazer uma abordagem molecular para diagnóstico.
<b>Outros líquidos (sinovial, pleural, pericárdico, peritoneal)</b>	Colher um volume de 10-20 ml. Devem ser colhidos em frascos esterilizados, fornecidos pelo laboratório, e, se ensanguentados, com anticoagulante heparina.
<b>Biópsias ósseas</b>	Devem ser colocadas em contentor esterilizado, sem substâncias preservantes e transportadas imediatamente para o laboratório. Deve ser adicionado soro fisiológico estéril 0,9% em quantidade que impeça a desidratação da biópsia e refrigerar até transporte.
<b>Sangue</b>	Colher em garrafa de hemocultura; deve aguardar à temperatura ambiente até ser transportado; se apenas existir intenção de realização de testes moleculares de diagnóstico pode ser efetuada colheita de 2-3 mL de sangue total para tubo com EDTA.

## 4.2.2. Técnicas laboratoriais

### 4.2.2.1. Microscopia direta e exame cultural

Para os diagnósticos fenotípicos tradicionais (avaliação microscópica, exame direto e exame cultural), a amostra biológica deve ser preferencialmente colhida antes do início de terapêutica antituberculosa. Sempre que há isolamento em cultura, deve proceder-se à correta identificação da espécie e teste de suscetibilidade aos antibióticos de 1ª linha.

As amostras não estéreis, como por exemplo, expectoração, aspirado brônquico, lavado brônquico ou broncoalveolar, aspirado gástrico, urina, biópsia da pele, biópsias intestinais, são sempre sujeitas a um processo de descontaminação. Um dos processos mais frequentemente utilizados e que permite uma melhor taxa de recuperação de micobactérias em meios de cultura é o método que utiliza NaOH e N-Acetil-L-Cisteína. Também é o método recomendado para uso posterior em técnicas de amplificação de ácidos nucleicos. Após a descontaminação as amostras são neutralizadas com tampão fosfato que permite a recuperação do pH 6,7 adequado ao crescimento das micobactérias em meios de cultura.<sup>59,60</sup>

Para diagnóstico inicial, as amostras, para além de serem inoculadas em meios de cultura sólidos, devem ser inoculadas em meios líquidos, uma vez que, por serem aditivados com fatores de crescimento e antibióticos de largo espectro para flora saprófita, permitem um isolamento mais rápido e eficaz de Mt. Após diagnóstico inicial confirmado (com resultado de sensibilidade aos antituberculosos), a monitorização do caso pode apenas ser feita com exame microscópico e inoculação em meios de cultura sólidos.<sup>59,60</sup>

### 4.2.2.2. Teste de amplificação de ácidos nucleicos (TAAN)

A técnica de amplificação de ácidos nucleicos é um teste de deteção rápida que permite uma resposta em 24-48h. Não substitui o exame direto e cultural e deve ser interpretada em conjunto com estes e com a clínica. Os TAAN estão validados para amostras respiratórias, embora também sejam utilizados noutra tipo de amostras, mas com uma percentagem de sucesso inferior. Ainda assim, é importante não esquecer que não devem ser usados como métodos de monitorização terapêutica ou em casos de suspeita de reativação/reinfecção, uma vez que, mesmo em bacilos inviáveis, o DNA permanece detetável até 6-12 meses após tratamento.<sup>61</sup>

Tendo em conta o carácter paucibacilar da doença na criança, os testes moleculares de diagnóstico, efetuados diretamente na amostra colhida, são fundamentais, dado que nem sempre se consegue fazer um isolamento cultural. De salientar que estes testes devem ser efetuados para efeitos de diagnóstico e não monitorização terapêutica, dado que se manterão positivos sem viabilidade bacilar.

#### 4.2.2.2.1. Testes moleculares de resistências

Os testes moleculares de resistências (TMR) são cada vez mais importantes na abordagem diagnóstica, permitindo a rápida identificação de resistências e a adequação terapêutica.

Existem disponíveis métodos que se baseiam em PCR em tempo real, totalmente automatizados e que proporcionam uma solução única de amplificação e deteção. Estas ferramentas detetam DNA de MTBC e possíveis mutações no gene *rpoB* associadas à resistência à rifampicina. Exemplos: Xpert® MTB/RIF, Xpert® MTB/RIF Ultra (deteção de resistência à rifampicina) e Xpert® MTB/XDR (deteção de resistência à isoniazida, às fluoroquinolonas, a antibióticos injetáveis de segunda linha (amicacina, canamicina e capreomicina) e à etionamida).<sup>62</sup>

As metodologias da Cepheid (Xpert® MTB/RIF e Xpert® MTB/RIF Ultra) apresentam valores de sensibilidade superiores a 80% em amostras com baciloscopia positiva e cerca de 70% em amostras com baciloscopia negativa, e valores de especificidade superiores a 96%. Assim, o Xpert® MTB/RIF ou Xpert® MTB/RIF Ultra é recomendado como teste inicial para diagnóstico de TB e deteção de resistência à rifampicina em adultos e crianças com sintomatologia pulmonar e baciloscopia negativa.<sup>63</sup>

Estão também disponíveis, métodos que se baseiam em sondas de hibridação (LPA – Line Probe Assays) e que permitem a detecção de DNA de MTBC e perfil de resistência a determinados antibióticos ou mutações associadas a resistência. São tecnicamente mais complexos de executar do que os Xpert® MTB/RIF, têm uma sensibilidade muito reduzida em amostras com exame direto negativo (e, por isso, são essencialmente usados em amostras com baciloscopia positiva ou cultura). Contudo, podem detetar resistência a uma gama mais ampla de agentes de primeira e segunda linha e fornecer dados específicos de mutação para variantes comuns. Exemplos: GenoType MTBDRplus® (detecção de resistência à isoniazida e rifampicina) e GenoType MTBDRsl® (detecção de resistência aos aminoglicosídeos e fluoroquinolonas).<sup>63,64</sup>

A OMS recomenda a utilização, em todos os casos suspeitos de TB, de metodologias moleculares rápidas (TAAN, Xpert® MTB/RIF, GenoType MTBDR®), para diagnóstico inicial e detecção de resistências aos antibióticos. Assim, a recomendação é de utilização do Xpert® MTB/RIF ou Xpert® MTB/RIF Ultra como teste inicial para diagnóstico de TB e detecção de resistência à rifampicina em adultos e crianças com sintomatologia pulmonar e baciloscopia negativa, reservando o GenoType MTBDR® como teste inicial para diagnóstico de TB e resistência à rifampicina e isoniazida em adultos e crianças com sintomatologia pulmonar e baciloscopia positiva.<sup>63,64</sup>

A OMS descreve também a forte recomendação para a utilização da metodologia GenoType MTBDRsl® ou Xpert® MTB/XDR sempre que se detete um caso com resistência à rifampicina e/ou à isoniazida, considerando que o tratamento de tuberculose com resistência isolada ou combinada a estes fármacos obriga a utilização de esquemas com medicamentos alternativos que incluem sempre uma fluoroquinolona, pelo que deve ser excluída precocemente a possibilidade de resistências adicionais a fármacos de segunda linha.<sup>63,64</sup>

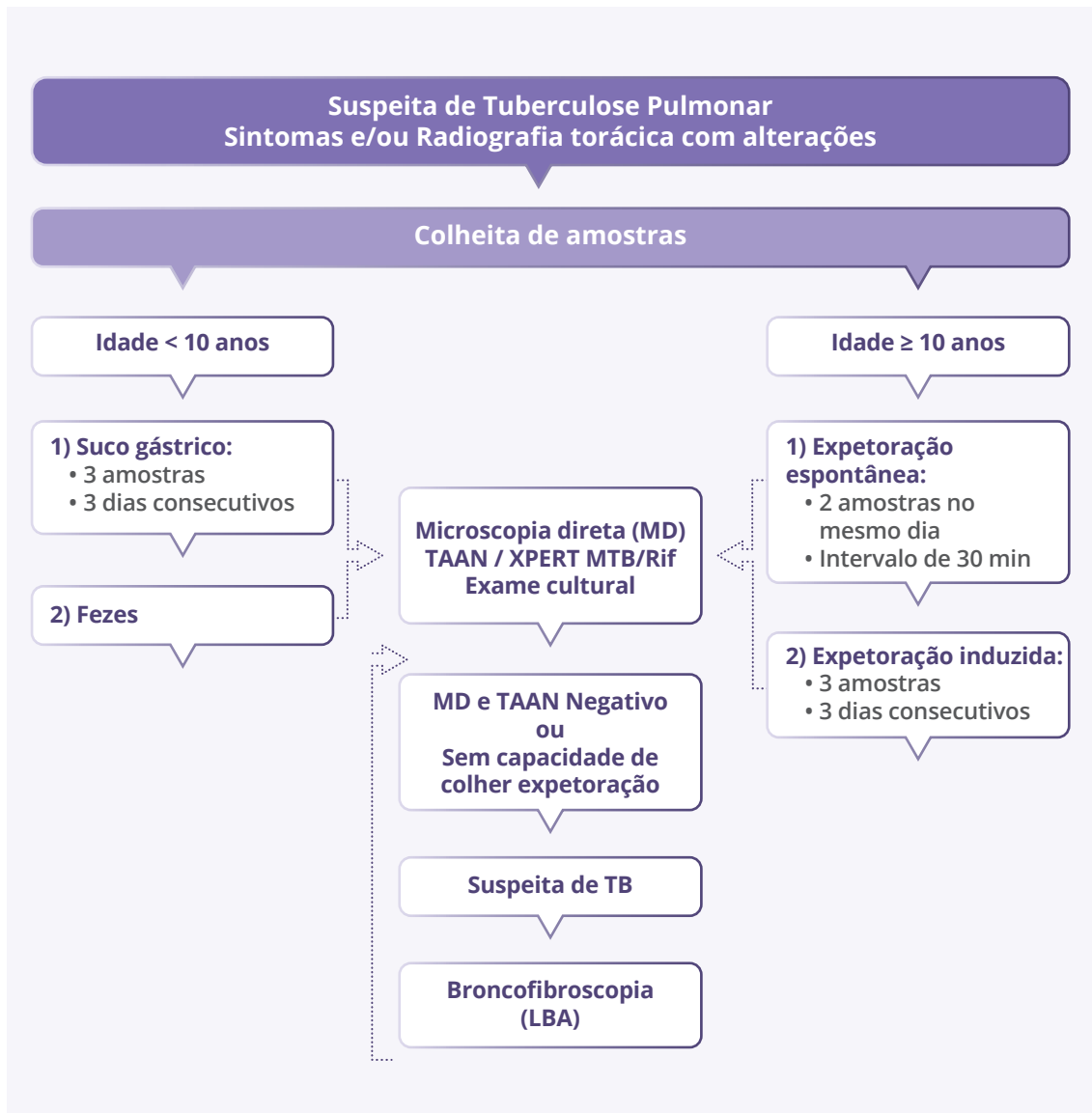
Salienta-se a importância da celeridade na sequenciação genómica perante resistência à rifampicina, pelo que, sempre que seja detetado um caso resistente à rifampicina, a amostra biológica, ou estirpe de MTBC isolada, deve ser encaminhada para o Laboratório de Referência de Micobactérias do Instituto Ricardo Jorge para sequenciação genómica.

A realização do Xpert® MTB/RIF para diagnóstico de TB e resistência à rifampicina em adultos e crianças com apresentações extrapulmonares de TB, habitualmente paucibacilares, está também recomendada.<sup>21</sup>

O desenvolvimento do ensaio Xpert MTB/RIF (Cepheid) foi um avanço significativo na melhoria do diagnóstico de TB e na detecção da resistência à rifampicina a nível global. No entanto, a sensibilidade do Xpert MTB/RIF é abaixo do ideal, principalmente entre doentes com TB com baciloscopia negativa e pessoas que vivem com VIH. O Xpert MTB/RIF Ultra ou Xpert Ultra, foi desenvolvido como o ensaio de última geração para superar essas limitações. O Xpert Ultra tem um limite de detecção mais baixo e uma abordagem semiquantitativa adicional. Usa a mesma plataforma GeneXpert® que o Xpert MTB/RIF e é fortemente recomendado como teste diagnóstico inicial para confirmação do caso de TB e detecção de resistência à rifampicina na expectoração (incluindo induzida e expectoração espontânea), aspirado gástrico e amostras de fezes, em vez dos testes fenotípicos tradicionais (microscopia/cultura e TSA) em crianças menores de 15 anos com sinais e sintomas de TB pulmonar.<sup>42</sup>

### 4.3. Fluxograma

Figura 1. Abordagem perante caso suspeito de TB



## 5. Definição de caso

Não há uma definição de caso específica para os casos pediátricos, mas sim uma definição de caso de tuberculose única para todas as faixas etárias (publicada no Despacho n.º 1150/2021 da DGS, de 28 de janeiro..

A classificação dos casos em possíveis, prováveis e confirmados assenta em critérios clínicos e laboratoriais. Os casos possíveis baseiam-se na presença de critérios clínicos e/ou imagiológicos, sem que seja possível a identificação microbiológica do Mt. As formas prováveis baseiam-se na presença de critérios clínicos e positividade da microscopia direta ou exame histológico com lesões granulomatosas ou deteção de ácidos nucleicos do complexo *Mycobacterium tuberculosis* isoladamente. As formas confirmadas baseiam-se na identificação de Mt nos testes moleculares e/ou nos exames culturais acompanhados critérios clínicos e/ou imagiológicos.

## 6. Classificação de tuberculose

Quando considerado o diagnóstico de TB clinicamente ativa, a doença é classificada de acordo com a localização:

- i.** Tuberculose Pulmonar (TP);
- ii.** Tuberculose Extrapulmonar (referir localização);
- iii.** Tuberculose Disseminada (2 ou mais localizações excluindo a pulmonar e pleural).

No caso da TB intratorácica, os achados radiográficos comuns na criança incluem:<sup>9,11</sup>

- i.** Atingimento pulmonar, que inclui:
  - a.** Complexo de Gohn (consolidação pulmonar associada a adenomegalias intratorácicas);
  - b.** Doença tipo-adulto, com atingimento parenquimatoso preferencial nos lobos superiores ou segmentos apicais dos lobos inferiores;
  - c.** Lesão parenquimatosa pode ser cavitada ou não cavitada, sendo que esta classificação tem repercussões no tempo de tratamento a instituir;
  - b.** TB miliar, com padrão micronodular bilateral (geralmente menores que 2 mm);
- ii.** Atingimento linfático, isolado ou enquanto parte do Complexo de Gohn, com possibilidade de disseminação endobrônquica e obstrução parcial ou total com conseqüente hiperinsuflação, bem como formação de fistulas traqueoesofágicas, paralisia diafragmática ou quilotorax;
- iii.** Derrame pleural unilateral;
- iv.** Derrame pericárdico.

Note-se que, desde Setembro de 2021, a OMS inclui a linfadenite intratorácica nas formas pulmonares de tuberculose, na criança.<sup>21</sup>

## 7. Notificação de casos de tuberculose e resposta da Saúde Pública

A suspeita ou diagnóstico de TB implica o dever legal de notificação em 24 horas desde a suspeita, ou diagnóstico clínico ou laboratorial, conforme Despacho nº 1150/2021, de 28 de janeiro - Doenças de notificação obrigatória.

A notificação deve ser feita online utilizando a plataforma de suporte ao SINAVE (Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica), disponível a partir do site da Direção-Geral da Saúde.

Ao clínico que faz a notificação é solicitado o preenchimento de um formulário onde constam as manifestações clínicas e resultados laboratoriais da doença (se disponíveis), e que irão orientar a intervenção em saúde pública.

Quando submetida uma notificação, esta gera um alerta em tempo real e é automaticamente encaminhada para os serviços de saúde pública (Autoridades de Saúde) do local de ocorrência da doença.

A notificação na plataforma de suporte ao SINAVE é complementada pela notificação no sistema SVIG-TB (Sistema de Vigilância TB, DGS), sempre que é decidido o início de tratamento. O clínico preenche um formulário inicial (Formulário 1) fornecendo informação relativa ao doente, fatores de risco, tipo de tuberculose, amostras microbiológicas e tratamento instituído. O formulário final (Formulário 2) será preenchido no final do tratamento confirmando ou não o sucesso terapêutico, indicando os resultados laboratoriais definitivos, nomeadamente, o tipo de Mt, resultados dos testes moleculares e perfil de resistências. Este formulário também deve ser preenchido quando é feita a mudança do tratamento para a fase de manutenção ou quando é necessária a modificação do esquema terapêutico após identificação de resistências aos antibióticos.

A notificação precoce de um caso suspeito de TB infantil é particularmente importante, uma vez que estes casos estão quase sempre associados a uma exposição recente a um caso primário de TB num adulto (que continuará a disseminar a doença caso não seja identificado).

A resposta rápida dos serviços de saúde pública, que é desencadeada pela notificação de um caso de TB na plataforma de suporte ao SINAVE, irá permitir a identificação precoce de focos infecciosos e a contenção de uma possível propagação da doença na comunidade (surtos).

Um dos principais objetivos da investigação epidemiológica é o rastreio de contactos, ou seja, identificar e testar outras pessoas que tenham sido expostas e possam ter sido infetadas, em particular outras crianças..

A avaliação do risco de transmissão do MT determina-se a nível local, tendo em consideração a existência dos mecanismos de controlo de transmissão da tuberculose.

No caso da criança, atendendo à natureza paucibacilar da doença, o risco de infecciosidade é baixo. A investigação é iniciada habitualmente com a visita à residência da criança, onde se procurará identificar o caso primário, e continua noutros locais onde a exposição possa ter ocorrido (infantário, escola, locais públicos frequentados, etc). Havendo evidência de transmissão da doença, mal se identifique o caso adulto primário será necessário identificar todos os seus outros contactos, para rastreio de TB ativa ou TB latente de acordo com as normas e orientações em vigor (Planeamento do Rastreio de Contactos de Doentes com Tuberculose, DSP ARSN, Fevereiro 2013).

## 8. Tratamento

### 8.1. Princípios gerais e conceitos

A criança com TB habitualmente responde rapidamente ao tratamento na fase intensiva e apresenta um bom prognóstico. O ganho ponderal é um fator indicador de resposta clínica e as doses devem ser calculadas de acordo com o peso, sendo por isso necessário o registo do peso e ajuste das doses dos fármacos em todas as consultas. A terapêutica antibacilar em pediatria é geralmente bem tolerada e a toxicidade é rara.

O esquema terapêutico eficaz da TB ativa deve incluir fármacos com ação bactericida, com a menor toxicidade possível, e evitando o aparecimento de resistências. Deve também incluir fármacos que, embora com menor atividade bactericida, desempenham um papel importante na prevenção de resistências aos fármacos principais.

Tradicionalmente, o tratamento da TB ativa consiste em duas fases: uma fase de indução com uma duração de dois meses, e uma fase de manutenção com uma duração mínima de quatro meses. Em 2022, as recomendações da OMS apresentam esquemas alternativos a esta abordagem, como o tratamento de curta duração na TB não complicada (2HRZ(E)/2HR) e a possibilidade de um tratamento intensivo da tuberculose meníngea (6HRZEto), que serão detalhados de seguida. A contabilização da duração do tratamento é feita pelo número de doses efetuadas da terapêutica.<sup>65,66</sup>

Idealmente, a toma da medicação deve ser presencial. A Toma Observada Diretamente (TOD) constitui recomendação de boa prática pela OMS, sendo fundamental para a promoção da adesão ao tratamento e deteção precoce de efeitos adversos.<sup>67</sup>

Novas formas de monitorização, recorrendo a plataformas digitais, são recomendáveis, permitindo facilitar e acompanhar a toma e monitorizar efeitos adversos ou dificuldades na toma da medicação.

As crianças e adolescentes com formas graves de TB (TB meníngea, medular, osteoarticular, peritoneal, pericárdica, renal ou disseminada) e/ou com suspeita de TB resistente (contacto com TB resistente confirmada ou ausência de resposta a terapêutica de primeira linha), devem ser encaminhadas a hospitais/especialistas de referência.

A hospitalização está indicada na criança ou adolescente com comorbilidades, infeção VIH, desnutrição grave, sinais de pneumonia grave, recém-nascido ou lactente com peso inferior a 4kg, reações adversas graves a terapêutica ou motivos sociais que podem ter impacto na adesão terapêutica.

### 8.2. Terapêutica farmacológica

#### 8.2.1. Terapêutica antibacilar

##### 8.2.1.1. Fármacos

A isoniazida (H) e a rifampicina (R) são os fármacos mais importantes no tratamento, pela sua capacidade bactericida, pelo que se torna fundamental conhecer rapidamente o perfil de sensibilidades, quer com base nos TMR, quer com base no TSA.<sup>21,41</sup>

A pirazinamida (Z) é fundamental pela sua capacidade de esterilização e o etambutol (E) na prevenção de resistências e na presença de toxicidade hepática.

Quando o TSA é ainda desconhecido, deve ser utilizado o etambutol desde a fase inicial do tratamento, independentemente da idade da criança e do tipo de TB.<sup>21,41</sup>

O uso das quinolonas, nomeadamente da levofloxacina, está recomendado no esquema de 1ª linha perante resistência isolada à isoniazida, sendo obrigatória nesses casos, a exclusão de resistência às mesmas.<sup>21,41</sup>

A tabela 10 apresenta de forma resumida as características dos principais antibacilares utilizados em idade pediátrica.

Tabela 10. **Fármacos antibacilares**<sup>21,41</sup>

Fármacos	Dose *	Nº de tomas/dia	Dose máxima	Ajuste função renal	
<b>1ª Linha</b>	Isoniazida (H)	10 mg/kg (7-15)**	1	300 mg	Não
	Rifampicina (R)	15 mg/kg (10-20)**	1	600 mg	Não
	Pirazinamida (Z)	35 mg/kg (30-40)**	1	2000 mg	Sim
	Etambutol (E)	20 mg/kg (15-25)	1	1000 mg	Sim
	Etionamida (Eto)	15-20 mg/kg**	1	750 mg	?
	Levofloxacina	15-20 mg/kg	1	1500 mg	Sim

\* Doses mais elevadas em crianças mais pequenas;

\*\* Ver doses para esquema intensivo na TB meningea

### 8.2.1.2. Resistências

- i. Resistência à isoniazida com sensibilidade à rifampicina (Hr-TB): tuberculose causada por estirpe de Mt com resistência isolada à isoniazida, mas sensível à rifampicina;
- ii. Resistência à rifampicina (RR-TB): tuberculose causada por estirpe de Mt resistente à rifampicina. Estas estirpes podem ser sensíveis ou resistentes à isoniazida (ex: MDR-TB) ou resistentes a qualquer outro fármaco de 1ª ou 2ª linha. Nas linhas orientadoras, os casos de MDR-TB e RR-TB estão agrupados e são ambos são elegíveis para tratamento como MDR-TB;
- iii. Tuberculose multirresistente (MDR-TB): tuberculose causada por estirpe de Mt resistentes a, pelo menos, isoniazida e rifampicina;<sup>68</sup>
- iv. Tuberculose extremamente resistente (XDR-TB):<sup>69</sup>
  - a. Pré-XDR-TB: tuberculose causada por estirpe de Mt que cumprem critérios de tuberculose multirresistente (MDR-TB) ou rifampicina resistente (RR-TB) e que adicionalmente, apresentam resistência a uma quinolona;
  - b. XDR-TB: tuberculose causada por uma estirpe de Mt que cumprem os critérios de tuberculose multirresistente (MDR-TB) ou rifampicina resistente (RR-TB) e que adicionalmente, apresentam resistência a uma quinolona e a, pelo menos, a mais um fármaco do grupo A (Grupo A: formado pelos fármacos mais potentes de segunda linha no tratamento das formas multirresistentes de tuberculose e que contém a levofloxacina, moxifloxacina, bedaquilina e linezolide)

A resistência isolada à isoniazida é a resistência mais comum, devendo ser mantido o tratamento com RZE. No entanto, é consensual que a introdução de uma quinolona (levofloxacina) contribui para o sucesso terapêutico e a diminuição da probabilidade de reativação da doença.

Durante o tratamento, perante a informação tardia de resistência à isoniazida, devem ser solicitadas novas amostras com recurso aos testes genotípicos para assim, excluir resistências adquirida à rifampicina e pesquisar resistência às fluoquinolonas.

O relatório de vigilância e monitorização da TB em Portugal refere que em 2020, 73,4% do total de casos confirmados de TB em Portugal apresentavam resultado de teste de suscetibilidade aos antibacilares de 1ª linha.<sup>31</sup>

- v. Dado que a TB resistente é rara, a sua abordagem deve ser feita em centros especializados, pelo que não será detalhada neste documento.

### 8.2.1.3. Efeitos adversos

A ocorrência de efeitos adversos com a terapêutica antibacilar é muito menos frequente em idade pediátrica do que em idade adulta. Por isso, a sua utilização nesta faixa etária não carece de monitorização analítica regular, exceto se suspeita de efeitos adversos e/ou na presença de fatores de risco. Os efeitos adversos ocorrem maioritariamente nos primeiros 2 meses de tratamento e destacam-se os seguintes:<sup>21,70</sup>

- i. Reação de hipersensibilidade: descrita particularmente com a utilização de rifampicina e quinolona. Pode surgir 1-2 meses após o início dos antibacilares e caracteriza-se por febre, exantema e envolvimento de um ou mais órgãos (frequentemente com adenopatia, hepatite e eosinofilia).
- ii. Hepatotoxicidade: associada a isoniazida, rifampicina e pirazinamida. É rara em idade pediátrica, mas é mais provável se associação com outros fármacos como anti-epiléticos ou TARV. A elevação da bilirrubina com a rifampicina é habitualmente ligeira e normaliza com a continuação da medicação. Os fármacos hepatotóxicos devem ser suspensos se elevação de transaminases superior a cinco vezes o valor normal ou superior a três vezes o valor do normal se sintomas associados.
- iii. Toxicidade oftalmológica: a ocorrência de nevrite ótica retrobulbar descrita com a isoniazida é rara. O risco de toxicidade oftálmica com o etambutol é dependente da dose e do tempo de tratamento, devendo existir uma avaliação regular por oftalmologia com vigilância da visão cromática.
- iv. Perturbações gastrointestinais: os efeitos adversos mais frequentemente associados aos antibacilares, particularmente dor abdominal, náuseas e vômitos. A utilização da etionamida está particularmente relacionada com efeitos gastrointestinais, que podem ser melhorados pela sua administração separada dos restantes fármacos antibacilares.
- v. Outros efeitos adversos associados à terapêutica antibacilar como nefrotoxicidade, neurotoxicidade ou toxicidade hematológica são extremamente raros em idade pediátrica.

### 8.2.1.4. Terapêutica adjuvante

Relativamente à corticoterapia, existe evidência do seu benefício e recomendação da OMS para a sua utilização na meningite tuberculosa e pericardite. A corticoterapia é também frequentemente utilizada noutras formas de TB grave, como TB osteoarticular com compressão medular e TB disseminada (se hipoxemia refratária, obstrução endobrônquica ou atingimento do SNC).<sup>11</sup>

O corticoide nas formas meníngeas deve ser iniciado precocemente de forma a reduzir a mortalidade e morbidade. Doses de dexametasona de 0,3-0,6mg/Kg/dia (máximo 10mg) ou prednisolona de 2-4mg/kg/dia (máximo 60mg) devem ser utilizadas durante 4 semanas, com redução gradual durante quatro semanas.<sup>41</sup>

No derrame pericárdico, recomenda-se o início de prednisolona 1-2mg/Kg/dia durante 4 semanas com posterior redução gradual durante 4 semanas.<sup>28</sup>

Relativamente à suplementação com piridoxina (vitamina B6), não está recomendada por rotina. Deve ser iniciada se infeção VIH, nos adolescentes e crianças com desnutrição e nos recém-nascidos sob aleitamento materno exclusivo. A dose da suplementação é de 0.5-1mg/kg/dia (máximo de 50mg). Na presença de sinais sugestivos de neuropatia periférica, a dose deve ser aumentada para 2-5mg/kg/dia.<sup>41</sup>

### 8.3. Tuberculose pulmonar

O esquema clássico é formado pelos 4 fármacos (HRZE) durante a fase de indução. Após os dois meses de tratamento (56 tomas), terá início a fase de manutenção apenas com dois fármacos (HR) e até completar seis meses de tratamento, como demonstrado na tabela 11.

Tabela 11. **Esquema terapêutico de 1ª linha da TB pulmonar**

Fase indução	Fase manutenção	Duração total (meses)
H + R + Z ± E - diariamente num total de 56 doses (8 semanas)	H + R - diariamente num total de 126 doses	(6)

Em crianças e adolescentes entre os 3 meses e os 16 anos, com formas de TB não complicada, sem suspeita ou evidência de MDR-TB, a OMS recomenda um esquema terapêutico de curta duração (total de 4 meses), como ilustrado na tabela 12.<sup>41</sup>

Considera-se TB não complicada:

- i. Linfadenite tuberculosa extra-torácica
- ii. Linfadenite tuberculosa intra-torácica, sem compressão da via aérea
- iii. Derrame pleural não complicado
- iv. TB localizada a um lobo pulmonar, não cavitada, paucibacilar, sem padrão miliar, sem pneumotórax e sem empiema.

Excluem-se desta definição: lactentes com idade inferior a 3 meses e/ou peso < 3 kg, adolescentes com idade >16 anos, TB tratada nos últimos 2 anos e/ou desnutrição grave.<sup>41</sup>

Tabela 12. **Esquema terapêutico de curta duração na TB não complicada**

Fase indução	Fase manutenção	Duração total (meses)
H + R + Z ± E - diariamente num total de 56 doses (8 semanas)	H + R - diariamente num total de 56 doses (8 semanas)	4

### 8.4. Tuberculose extra-pulmonar

Os princípios básicos do tratamento da TB extrapulmonar são comuns à TB pulmonar com uma fase de indução de 2 meses e uma fase de manutenção variável de acordo com a localização da doença. Os esquemas preconizados para o tratamento da TB extrapulmonar estão sumarizados na tabela 13.

Tabela 13. Esquemas terapêuticos da TB extrapulmonar

Forma	Fase indução	Fase manutenção	Duração total (meses)
SNC	HRZE (2M)	HR (10M)	12
	HRZEto* (6M)		6
Ganglionar**		HR (4M)	6-9***
Pericárdica		HR (4M)	6
Osteoarticular	HRZE (2M)	HR (10M)	12
Disseminada		HR (10M)	12
Outras formas		HR (4M)	6

\* Neste esquema intensivo devem ser adaptadas as doses dos antibióticos de acordo com tabela 14.

\*\* Na ausência de critérios de TB não complicada. Se TB não complicada, ver tabela 12.

\*\*\* Duração de 9 meses se resposta lenta à terapêutica

Relativamente ao tratamento da TB meníngea, recomenda-se uma fase de indução constituída por 4 fármacos (HRZE), seguida de uma fase de manutenção com HR durante 10 meses, nas doses recomendadas para o tratamento da TB pulmonar, perfazendo um total de 12 meses de terapêutica.<sup>21,41</sup>

O esquema intensivo de terapêutica com 4 fármacos - HRZ e Etionamida (HRZEto), é uma alternativa que consta nas mais recentes atualizações da OMS, a considerar na TB meníngea, sem suspeita ou evidência de resistência. Contudo, a etionamida não está ainda comercializada em Portugal, pelo que a sua utilização deve ser apenas se imprescindível e mediante a submissão de um pedido de Autorização de Utilização Excepcional (AUE). As doses dos antibióticos devem ser adaptadas, como ilustrado na tabela 14.<sup>41</sup>

Tabela 14. Doses para o esquema intensivo do tratamento da TB meníngea

Fármaco	Dose recomendada	Dose máxima	Nº tomas/dia
Isoniazida	15-20 mg/Kg/dia	300 mg	1
Rifampicina	22.5-30 mg/Kg/dia	600 mg	1
Pirazinamida	35-45 mg/Kg/dia	2000 mg	1
Etionamida	17.5-22.5 mg/Kg/dia	750 mg	1

## 9. Seguimento

### 9.1. Vigilância clínica

A vigilância clínica será mais frequente no início do tratamento e até ao controlo da clínica, fase em que poderá ser necessário internamento e observação médica diária, dependendo da gravidade da doença. Durante o período de tratamento a observação deverá ser no mínimo mensal e incluir dados para avaliar a evolução da doença entre os quais o peso (fundamental), a evolução de eventuais adenopatias, da auscultação pulmonar e do estado geral. Deverão também ser sempre pesquisados possíveis efeitos de toxicidade da terapêutica, tendo em atenção entre outros a existência de náuseas, vômitos, icterícia e hepatomegalia. Após o tratamento a vigilância poderá ser mais espaçada.

O seguimento deve ainda incluir a realização de alguns exames complementares a adequar a cada situa-

ção clínica concreta, mas que poderão incluir ao final de um mês de terapêutica e no final do esquema de tratamento, a realização de radiografia de tórax, hemograma, e bioquímica com doseamento da proteína C reactiva e transaminases. Em muitos casos serão necessários outros exames ou exames mais frequentes.

## 9.2. Abandono/Descontinuação da terapêutica

A atitude face ao abandono ou descontinuação da terapêutica depende de:

- i. Resultados de exames micobacteriológicos;
- ii. Fase do tratamento em que esta ocorreu e duração da interrupção;
- iii. Proporção de doses completadas em relação ao esquema previsto.

Independentemente da fase em que ocorreu a descontinuação, se na data da reintrodução dos antibióticos o doente apresentar exame direto ou cultural positivo, deverá ser sempre reiniciado o esquema terapêutico e rever perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos, através dos testes moleculares de deteção de MDR-TB ou TSA.

Se o abandono da terapêutica ocorrer na fase inicial e a interrupção for:

- i. Inferior a 14 dias – o doente deverá prosseguir o esquema terapêutico (e completar as 56 tomas previstas na fase inicial);
- ii. Superior a 14 dias – deverá ser reiniciado o tratamento.

Quando a suspensão da terapêutica se dá na fase de manutenção:

- i. Se o doente tiver cumprido mais de 80% das tomas previstas: considerar termo de tratamento se as baciloscopias de controlo após interrupção forem negativas;
- ii. Se o doente tiver cumprido menos de 80% das tomas previstas e a interrupção foi inferior a 3 meses: prosseguir o esquema terapêutico e completar o tratamento;
- iii. Se o doente tiver cumprido menos de 80% das tomas previstas e a interrupção for superior a 3 meses: reiniciar o tratamento.

## 9.3. Critérios de alta

Doentes com TB pulmonar sem resistências e uma radiografia de tórax sem alterações após o final do tratamento, não exigem qualquer tipo de seguimento e a alta é dada após o término do esquema terapêutico. No entanto, doentes com TB pulmonar que apresentam uma radiografia de tórax ainda com alterações após o final de tratamento, devem ser reavaliados em consulta de seguimento em dois meses com nova radiografia. Tendo em conta as alterações, poderá ser necessária a reavaliação em seis meses a um ano após o tratamento.

Doentes com TB extrapulmonar, a eficácia dos esquemas terapêuticos é elevada, pelo que, não é necessário

seguimento após o término do esquema e a alta é dada nesta altura. Na TB ganglionar extratorácica é comum a permanência da adenomegalia devido ao síndrome inflamatório de reconstituição imunológica, sem necessidade de manutenção da terapêutica e esta situação deve ser esclarecida e tranquilizada.

Em doentes com TB multirresistente, as preocupações relativamente às recaídas são especialmente problemáticas. Assim, na TB pulmonar, deve-se realizar uma TC pulmonar após o término do esquema terapêutico para comparação com outra, um a dois anos após o término deste esquema.

## II. Abordagem da criança exposta a tuberculose

A criança, especialmente com idade inferior a 6 anos e exposta a um caso de tuberculose ativa é obrigatoriamente prioritária na organização de um rastreio perante cada novo caso infeccioso. A sua suscetibilidade, perante uma exposição, ainda que por curtos períodos de tempo reforça a importância em identificar precocemente infeção, oferecendo tratamento preventivo. Adicionalmente, e considerando mais uma vez, o risco acrescido de doença, a utilização de ambos os testes imunológicos no rastreio, permite aumentar a sensibilidade na identificação de infeção por Mt.

Outra característica relevante na criança é a recomendação de tratamento preventivo (quimioprofilaxia), ainda que com testes imunológicos negativos, perante exposição e até ao segundo rastreio. Contudo, é essencial conhecer as sensibilidades da estirpe de Mt no caso infeccioso, para que o tratamento preventivo na criança seja eficaz.

A falha na identificação precoce de um caso infeccioso e na identificação da criança como exposta, termina na falha no diagnóstico de infeção e assim, na evolução para doença, com conseqüente aumento da morbilidade e mortalidade, especialmente nos primeiros anos de vida.

A criança e o adolescente, devem, tal como o adulto, iniciar o processo de rastreio de tuberculose, ainda que sem história de exposição conhecida, mas quando estão imunodeprimidos ou são candidatos a tratamento imunossupressor. A identificação de infeção, antes do início de fármacos que potenciam o risco de tuberculose nos que já estão infetados, permite realizar tratamento preventivo.

Adicionalmente, em Portugal, desde 2016 que a vacinação com BCG está indicada em crianças que cumprem critérios de elegibilidade. Consideram-se como critérios, os que aumentam o risco de exposição da criança com idade inferior a 6 anos, nomeadamente, a história familiar de tuberculose e a história de exposição a tuberculose. A vacina BCG, deve ser administrada o mais precocemente possível, sendo o período neonatal a fase mais correta para atingir a sua maior eficácia na prevenção da doença grave, sendo este o principal objetivo da vacinação.

## 1. Introdução

Na maioria das crianças e adolescentes, a infecção inicial por *Mt* é eliminada ou suprimida pelas defesas do hospedeiro e permanecem assintomáticos. No entanto, os bacilos podem permanecer viáveis e desenvolver doença. O tratamento da infecção latente reduz em 90% o risco de evolução para doença em crianças que aderem ao tratamento. Assim, o objetivo de detetar a infecção latente é identificar aqueles que podem evoluir para doença e beneficiarão de tratamento.

Crianças com idade inferior a 4 anos e adolescentes têm maior risco de progressão para doença do que as crianças em idade escolar. O risco de progressão para doença numa infecção latente não tratada é de 40-50% nos lactentes, 25% entre o 1º e 2º ano de vida, 5-10% nas crianças em idade escolar e 10-15% em adolescentes. Crianças nascidas, que vivem ou viajam para uma área com elevada prevalência de tuberculose e as que têm um membro da família ou coabitante com tuberculose têm maior risco que a restante população. A maioria dos casos de progressão para doença nas crianças ocorre entre dois a doze meses após a infecção inicial.<sup>3</sup>

Os maiores objetivos da vigilância da TB são tratamento da doença do caso índice, identificação e tratamento das infecções latentes e diminuição da transmissão.<sup>70-72</sup> Assim, este capítulo tem como principais objetivos a uniformização na abordagem das crianças expostas à tuberculose.

## 2. Rastreio de tuberculose na criança exposta

A infecção por *Mt* resulta geralmente da inalação de partículas aerossolizadas contendo o bacilo produzidas pelo doente com a tosse. A inalação destas partículas conduz ao desenvolvimento da lesão primária parenquimatosa com atingimento dos gânglios linfáticos regionais. A resposta imunológica surge quatro a seis semanas após a infecção primária. Na maioria dos casos, a resposta imunológica interrompe a multiplicação dos bacilos nesta fase, restando apenas alguns bacilos quiescentes. No entanto, em alguns casos, especialmente nas crianças com idade inferior a 5 anos, a resposta imunológica poderá não ser suficiente para interromper este processo, verificando-se a evolução para doença.<sup>3</sup>

A avaliação inicial de uma criança com contacto conhecido com a tuberculose tem como prioridade a identificação dos doentes e, por isso, baseia-se em três:

- i.** História clínica, fundamental na distinção de contacto assintomático ou com suspeita de doença, e deve incluir:
  - a.** Pesquisa de contactos com doente com tuberculose ativa, definindo qual o tipo de contacto, número de horas, data do último contacto com o caso índice passível de ocorrência de transmissão, grau de exposição e tipo de tuberculose do caso índice (se existem cavidades pulmonares ou não, se é bacilífero e sensibilidade da estirpe de *Mt*);
  - b.** Avaliação de potenciais sinais e sintomas atribuíveis a tuberculose (febre, tosse, sibilância, emagrecimento, etc);
  - c.** Confirmação da existência de vacinação prévia com vacina BCG, documentando a presença de cicatriz vacinal;
  - d.** Verificação da realização de teste tuberculínico ou IGRA prévios, o motivo para a sua realização, data de realização, respetivos resultados e atitudes adotadas;
  - e.** Investigação de outras patologias concomitantes, nomeadamente infecção por VIH diabetes, doença renal crónica, hepática, outras imunodeficiências primárias ou adquiridas;

- f. Avaliação de terapêuticas atuais, como fármacos anti-convulsivantes, corticoterapia ou fármacos anti-TNF.
- ii. Radiografia de tórax;
- iii. Testes imunológicos – teste tuberculínico e/ou IGRA.

O conjunto dos resultados destes três itens permite estabelecer a abordagem na criança, uma vez que permite categorizar em doença, infecção latente, exposta sem infecção mas com risco ou exposta sem infecção e sem risco. Esta classificação permite orientar o tratamento da criança entre tratamento da doença, tratamento da infecção latente, quimioprofilaxia ou sem necessidade de qualquer tratamento ou vigilância.

A criança com idade inferior a 6 anos, não vacinada com BCG, após terminar o rastreio e exclusão de doença ou de infecção, deve ser referenciada para vacinação.<sup>2</sup>

## 3. Metodologia de rastreio

### 3.1. Identificação do período de contagiosidade

Tabela 15. **Identificação do período de contagiosidade**<sup>70</sup>

Presença de sintomas	Microscopia direta positiva	radiografia de tórax com cavitação	Período de contagiosidade
Sim	Não	Sim ou Não	3 meses antes do início dos sintomas ou do primeiro achado consistente com a doença
Sim	Sim	Sim	3 meses antes do resultado do exame direto ou do primeiro achado consistente com a doença
Não	Sim	Sim	3 meses antes do primeiro achado consistente com a doença
Não	Não	Não*	4 semanas antes do resultado do exame cultural

\* Radiografia de tórax anormal, mas sem cavitação

### 3.2. Identificação dos contactos de risco

No momento do diagnóstico, devem ser identificadas todas as pessoas consideradas como contactos próximos do doente. São definidos como contactos próximos as pessoas com oito ou mais horas cumulativas de contacto (durante o período de contagiosidade), nos casos em que o doente tem baciloscopia positiva, ou com 40 ou mais horas cumulativas de contacto (durante o período de contagiosidade) nos casos em que o doente tem baciloscopia negativa e cultura positiva para Mt.

Apesar do uso do número de horas de exposição para identificação dos contactos a rastrear, não devemos esquecer que na criança com idade inferior a 6 anos, é reconhecido que o risco de desenvolver tuberculose após contacto ocasional com doente com tuberculose ativa e bacífero, é superior na criança vs adultos e que períodos de 15 a 20 min, poderão ser suficientes para causar infecção.<sup>73</sup>

Numa primeira fase, que não deve ultrapassar os quinze dias após o diagnóstico de caso de doença, devem ser rastreados todos os contactos próximos, assim como aqueles que, tendo apenas contacto esporádico com o caso, apresentam algum estado de imunossupressão que os coloque em risco acrescido de desenvolver doença (crianças com menos de 6 anos de idade, doentes com medicação imunossupressora ou infeção VIH).

### 3.3. Quando alargar o rastreio

Deve-se alargar o rastreio para contactos esporádicos, sempre que sejam diagnosticados casos adicionais de doença no âmbito do primeiro rastreio, ou haja evidência de transmissão recente traduzida por:

- $\geq 15\%$  de infetados na primeira fase de rastreio (proporção de contactos com IGRA positivo);
- Existência de crianças com menos de 6 anos infetadas ou doentes.

## 4. Testes de rastreio

### 4.1. Teste tuberculínico

O teste tuberculínico (TST) consiste na administração intradérmica de uma pequena quantidade de proteínas purificadas derivadas do bacilo da tuberculose, a tuberculina. A reação é do tipo de hipersensibilidade retardada ocorrendo às 72 horas. O resultado do TST depende não só da variabilidade da resposta imunológica dos indivíduos rastreados, mas também da prevalência da doença na população.

Quando avaliada a especificidade do teste, verifica-se uma percentagem significativa de falsos positivos quer em relação com a vacinação prévia pelo BCG, quer pelo contacto com outras micobactérias não tuberculosas.

O risco de falsos negativos pode ser elevado em doentes imunocomprometidos, devendo o TST nestes doentes ser complementado por outros testes imunológicos.

A tuberculina deve ser conservada a 4°C, sem exposição à luz e às 24 horas após abertura de um frasco o seu conteúdo deve ser desperdiçado. A administração de tuberculina deve ser realizada na face anterior do terço médio do antebraço esquerdo.

Se se verificar erro técnico na realização do TST deverá ser imediatamente repetido no outro antebraço. A leitura da prova deverá ocorrer às 72 horas, medindo o diâmetro transversal da induração (não o eritema) em milímetros. No final, deve ser registado, em milímetros, o valor da prova no Boletim Individual de Saúde. Se não existe induração deve ser registado 0mm em vez de “negativa”. A presença de flictenas ou ulceração é sempre sinal de positividade da prova, independentemente do diâmetro da induração e deve ser sempre registada.<sup>74</sup>

A reação imunológica à administração de tuberculina, reação de Mantoux, ocorre em consequência da chamada ao local de injeção de linfócitos T, com produção de citocinas e outros mediadores inflamatórios. Nas pessoas expostas e infetadas recentemente por Mt, a reação surge geralmente, apenas 8 a 10 semanas após exposição.<sup>75-77</sup>

Tabela 16. **Teste tuberculínico - técnica e interpretação**

<b>Materiais e métodos</b>	Desinfetar com álcool a pele do terço médio da face anterior do antebraço esquerdo; Usar seringa descartável de 1 mL com agulha de calibre 26 e 10 mm de comprimento; Administração intradérmica de 0,1 mL de tuberculina purificada (PPD RT 23), produzindo pápulas de cerca de 5 mm de bordos bem delimitados, que desaparece em 10-15 minutos; Se se verificar erro técnico, o teste deverá ser imediatamente repetido no outro antebraço; Leitura às 72 horas do diâmetro transversal da induração, em mm.
<b>Interpretação</b>	Medição do diâmetro transversal da induração às 72 horas. Positivo se: flictenas ou ulceração (independentemente do tamanho); ≥ 5 mm, se não vacinado com BCG e com idade igual ou inferior a 6 anos ou imunodeprimido; ≥ 10 mm nos restantes, independentemente da idade.
<b>Comentários</b>	<b>Falsos positivos:</b> Infeção por micobactérias não tuberculosas; Vacinação BCG prévia; Erros na preparação técnica (infeção no local da injeção, hemorragia ou hematoma local). <b>Falsos negativos:</b> Recém-nascido; contacto com tuberculose há menos de 2 meses; Tuberculose muito aguda, grave ou disseminada; Infeção por VIH ou outra imunodeficiência; Infeção viral recente há menos de um mês (sarampo, parotidite, varicela, influenza ou mononucleose infecciosa); Infeção bacterianas graves (por exemplo, sépsis); Vacinação recente com vírus vivos (por exemplo, VASPR – Sarampo, Parotidite, Rubéola -, Varicela, Poliomielite oral, Febre-amarela ou Febre tifóide) há menos de um mês; Défices nutritivos e metabólicos (por exemplo, malnutrição, insuficiência renal crónica); Terapêutica imunossupressora (por exemplo, prednisolona > 1 mg/Kg/dia ou equivalente durante um período superior a quatro semana ou anti-TNF); Erros na técnica/ leitura (dose inadequada ou infeção subcutânea).

## 4.2. IGRA

Atualmente, existem dois testes IGRA disponíveis em Portugal: Quantiferon-TB Gold (QTF-G) e o T-Spot.TB.

O QTF-G baseia-se na deteção, pelo método ELISA, da quantidade de interferão-gama (g-IFN) produzida pelos linfócitos T após estimulação com os antigénios específicos de *Mycobacterium tuberculosis* – Mt-ESAT-6, CFP-10 e TB7.<sup>16</sup> – não presentes na BCG. O T-SPOT TB deteta as células produtoras de g-IFN após estimulação com antigénios específicos - Mt-ESAT-6 e CFP-10. Estes antigénios estão ausentes na estirpe vacinal e na maior parte das micobactérias não tuberculosas, tornando o IGRA um teste mais específico que o TST.

Abaixo dos cinco anos existe alguma relutância na utilização do IGRA, devido à falta de estudos nesta idade e à menor sensibilidade, devido à existência de uma resposta imunológica atenuada. Estudos recentes demonstraram maior sensibilidade nas novas versões de IGRA comercializadas.<sup>72, 74-77</sup>

A escolha do teste IGRA a efetuar deve ter em conta a idade e estado imunitário do doente e o motivo da testagem (contacto, imunossupressão, início de imunossupressores). Se disponível, o teste T-SPOT TB deve ser a opção no rastreio de TBI em crianças com idade inferior a 6 anos, rastreio de TBI em candidatos a tratamento imunossupressor e no rastreio de TBI em imunodeprimidos, nomeadamente pessoas que vivem com VIH e outras condições de imunossupressão. Recomenda-se o teste QuantiFERON-TB Gold nas restantes situações de rastreio de TBI.<sup>78</sup>

Tabela 17. **IGRA - técnica e interpretação**

<b>Materiais e métodos</b>	Colheita de sangue; Método realizado no laboratório
<b>Interpretação</b>	Resultado positivo/ negativo/ inconclusivo.
<b>Comentários</b>	Resultado negativo não exclui tuberculose; Pode ser inconclusivo, especialmente nas crianças mais pequenas; Falsos negativos sobretudo se realizado nas primeiras semanas.

## 5. Fluxograma

Figura II. Fluxograma de rastreio de contactos de TB em crianças com idade < 6 anos

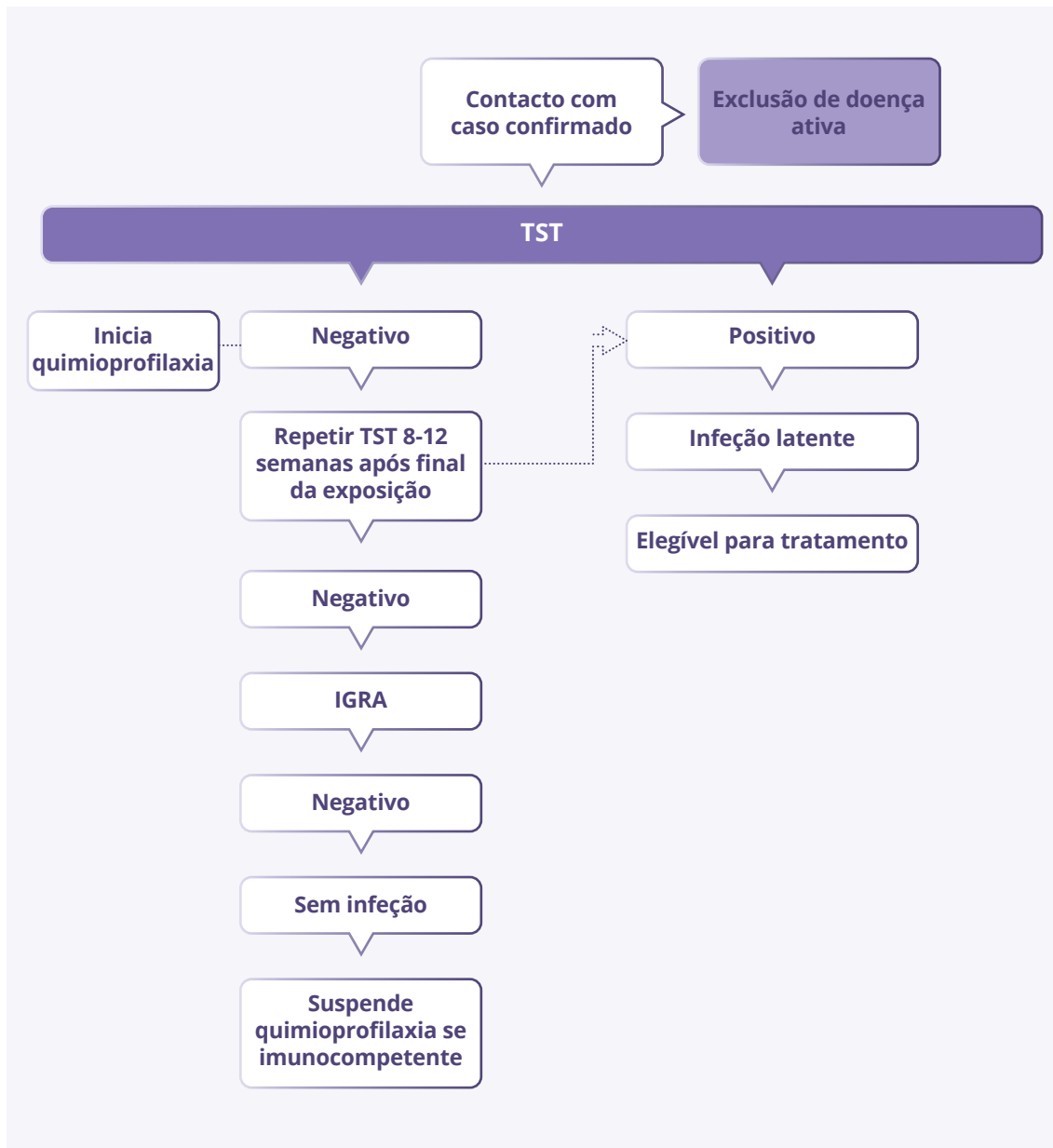
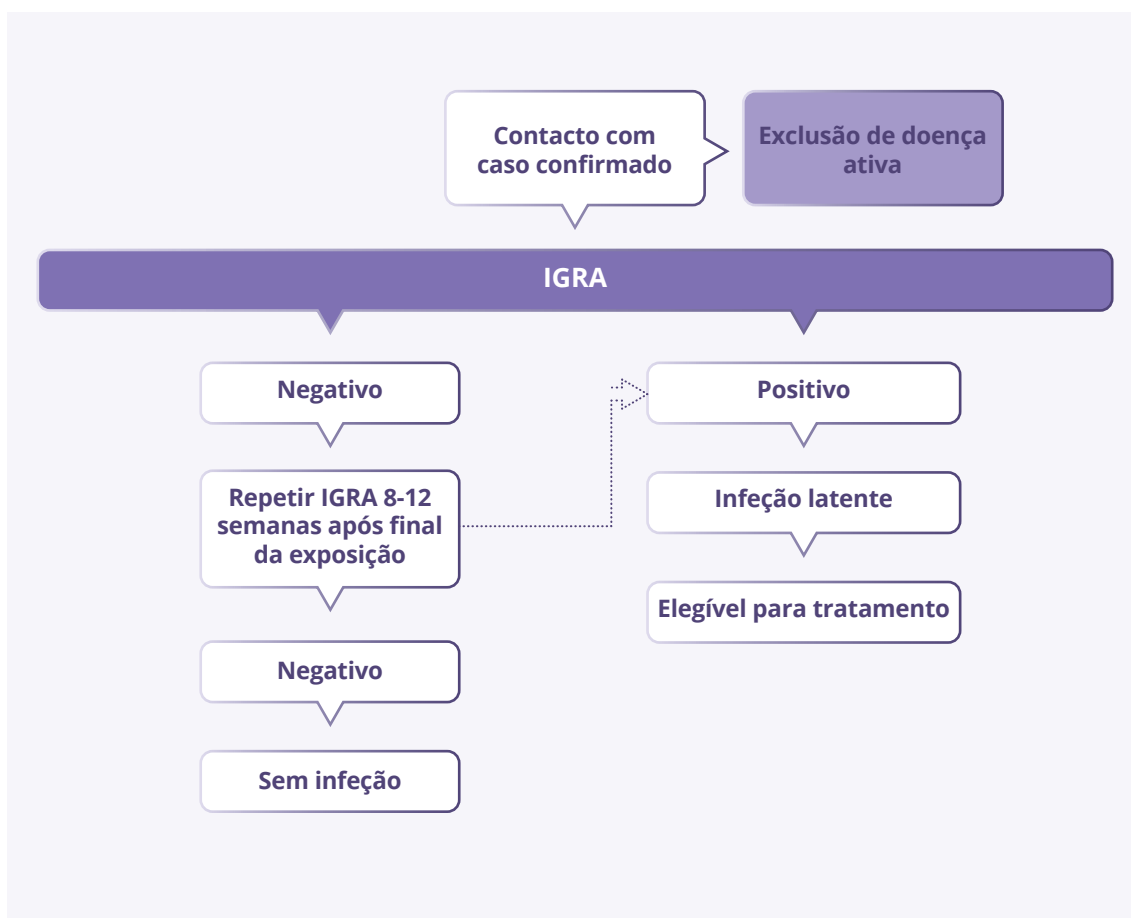


Figura III. Fluxograma de rastreio de contactos de TB em criança com idade  $\geq 6$  anos

## 6. Decisão de iniciar tratamento preventivo

A infeção por TB é definida como um “estado de resposta imune persistente à estimulação por antígenos de *M. tuberculosis* sem evidência de TB doença”. Em média, 5 a 10% das pessoas com infeção por TB desenvolvem a doença ao longo da vida, principalmente nos primeiros 5 anos após a infeção inicial. A eficácia dos regimes de tratamento preventivo varia entre 60% a 90%, sendo necessário encontrar o equilíbrio entre o seu benefício e o risco de eventos adversos.

O tratamento preventivo (TP) é fundamental nas crianças e adolescentes com risco elevado de progressão de infeção por TB para doença, nomeadamente aqueles com infeção VIH e com comorbilidades específicas ou em tratamento específico (ex.: terapêutica anti-TNF, diálise, preparação para transplante) e nas crianças e adolescentes em que se confirma infeção após história de exposição a um caso infeccioso.

### 6.1. Quimioprofilaxia

A quimioprofilaxia para tuberculose consiste na administração de fármacos antibacilares com o propósito de evitar o desenvolvimento de tuberculose infeção latente e tuberculose ativa em pessoas suscetíveis, expostas ao Mt com rastreio negativo (teste tuberculínico e IGRA) e após exclusão de doença. É recomendada até

3 meses após última exposição, suspendendo apenas se o 2º rastreio negativo. Os imunodeprimidos com história de exposição a TB, devem manter quimioprofilaxia com isoniazida 9 meses, ainda que com testes imunológicos negativos no 2º rastreio.<sup>34</sup>

### 6.1.1. Quem deve iniciar quimioprofilaxia

As pessoas com maior risco de desenvolver doença uma vez expostas e que devem ser selecionadas para quimioprofilaxia são as crianças de idade igual ou inferior a 5 anos e os imunocomprometidos. Neste último grupo devem ser considerados não só os portadores de imunodeficiências primárias ou secundárias (infecção por VIH), como também os doentes sob terapêutica imunossupressora ou com doença de pauperante ou desnutrição grave.

### 6.1.2. Tratamento tuberculose infeção

A confirmação da infeção por TB por TST ou IGRA é desejável antes do início do TP em qualquer indivíduo. Indivíduos que iniciam tratamento com terapêutica anti-fator de necrose tumoral, a realizar diálise, que vão receber transplante de órgão sólido ou hematológico, ou com silicose, devem ser sistematicamente testados para infeção por TB.

O rastreio sistemático e tratamento da infeção por TB devem ser também considerados em crianças e adolescentes institucionalizados, imigrantes de países com alta carga de TB, sem-abrigo e usuários de drogas.

## 7. Esquemas de tratamento preventivo

As seguintes opções de TP são recomendadas pela OMS para uso em crianças e adolescentes:

- i. 6 meses ou 9 meses de isoniazida diariamente (6H ou 9H) (todas as idades); ou
- ii. 3 meses de isoniazida mais rifapentina semanalmente (3HP) (idade igual ou superior a 2 anos); ou
- iii. 3 meses de isoniazida mais rifampicina diariamente (3HR) (todas as idades).

A isoniazida com rifapentina diariamente durante 1 mês (nos adolescentes com idade superior a 13 anos) ou os 4 meses de rifampicina (em qualquer idade) podem também ser opção como esquemas alternativos.<sup>79</sup> Relativamente à rifapentina, embora não existindo atualmente em Portugal nenhum medicamento com autorização de introdução no mercado (AIM) contendo esta DCI, o INFARMED I.P., tem vindo a desenvolver todos os esforços para que as várias alternativas terapêuticas existentes para o tratamento da tuberculose (nas suas diversas formas e nos diferentes grupos etários e populacionais) possam vir a estar disponíveis em Portugal.

Tabela 18. **Esquemas de tratamento preventivo\***

Esquema	Dose
<b>9H</b> (recomendado)	10 mg/kg/dia (máximo 300 mg)
<b>4R</b> (recomendado perante toxicidade/intolerância ou evidência de resistência à H)	10 a 20 mg/kg/dia (máximo 600 mg)
<b>3HR</b> (recomendado perante problemas de má adesão ao tratamento)	=
<b>3HP</b> (em crianças com idade superior a 2 anos)	10-14Kg: 300mg, semanal, 12 semanas (em combinação com isoniazida) >25-32Kg: 600mg, semanal, 12 semanas (em combinação com isoniazida) >32-50Kg: 750mg, semanal, 12 semanas (em combinação com isoniazida) >50Kg: 900mg, semanal, 12 semanas (em combinação com isoniazida)

\* durante o tratamento com isoniazida, é recomendada a suplementação com piridoxina nos lactentes sob aleitamento materno exclusivo, adolescentes grávidas, ou doentes com comorbidades, nomeadamente infeção VIH, diabetes mellitus, desnutrição ou insuficiência renal.

## 8. Rastreio em situações específicas

### 8.1. Candidatos a terapêutica biológica

A terapêutica biológica está em expansão e os fármacos utilizados podem associar-se a risco aumentado de TB. O caráter crescente da sua utilização em idade pediátrica suporta a importância deste tópico.

Na literatura são descritos cada vez mais casos de TB associados a esta categoria terapêutica, a maioria resultado da reativação de infeção latente, mas também por novas infeções durante o tratamento.

A tendência a exibir comportamento atípico e de difícil diagnóstico impõe a necessidade de avaliar o risco, rastrear e tratar precocemente os doentes propostos a estes regimes terapêuticos.

#### 8.1.1. Avaliação do risco

Os antagonistas do TNF- $\alpha$  são os fármacos com maior risco de reativação da TB (destes, o Infliximab® é o que apresenta risco mais elevado). O TNF- $\alpha$  assume papel fundamental na defesa imunológica contra Mt na formação e manutenção dos granulomas, pelo que a sua inibição facilita a replicação bacteriana, aumentando a suscetibilidade de desenvolver doença.

Por ordem decrescente de risco de tuberculose de acordo com o tipo de fármacos:

- i. Anti TNF- $\alpha$  (Infliximab; Etanercept; Adalimumab)
- ii. Anti-IL1 (Anakinra) e Anti-IL6 (Tocilizumab) e Anti-CTLA4 (Abatacept)
- iii. Anti-CD20 (Rituximab)

#### 8.1.2. Quem rastrear?

Todos os doentes candidatos a terapêutica biológica.

### 8.1.3. Quando rastrear?

O rastreio deve ser realizado o mais precocemente possível, idealmente à data do diagnóstico da doença e sempre antes do início da terapêutica biológica. Salienta-se que caso o rastreio tenha sido realizado à data do diagnóstico da doença, a avaliação deve ser repetida antes do início do tratamento se o intervalo temporal entre estes dois momentos for superior a 6 meses.

Os doentes com testes imunológicos negativos após o rastreio inicial devem repetir o rastreio anualmente se mantiverem a terapêutica biológica.

Se houver exposição a caso de TB deve ser realizado novo rastreio, independentemente da negatividade dos anteriores.

### 8.1.4. Como rastrear?

- i. Exclusão de doença ativa:
  - a. Anamnese: inquérito de sintomas, antecedentes pessoais e familiares (focando fatores de risco para TB), estado vacinal;
  - b. Exame objetivo completo;
  - c. Radiografia de tórax (ponderar TC de tórax, se adequado);
  - d. As crianças e adolescentes com Doença de Crohn devem, adicionalmente, realizar exame micobacteriológico direto, cultural e TAAN de biópsias endoscópica.
  
- ii. Rastreio de infeção latente
  - a. TST
  - a. IGRA (QFT-G ou T-Spot.TB)

Tabela 19. **Interpretação Prova de Mantoux**

TST	Positiva se:
<b>Imunodeprimidos candidatos a tratamento biológico e/ou não vacinados</b>	≥ 5 mm
<b>Não imunodeprimidos candidatos a tratamento biológico*</b>	≥ 10 mm
<b>Se TST negativa - requisitar teste IGRA</b>	Positivo

\*na criança imunocompetente, sem BCG e com idade inferior a 6 anos, considerar como positivo de ≥ 5mm.

### 8.1.5. Elegibilidade para tratamento preventivo

O tratamento preventivo nos doentes com infeção latente reduz significativamente a incidência de TB pelo que é essencial identificar quais os doentes elegíveis e escolher o regime adequado.

O doente candidato a medicação biológica é considerado elegível para tratamento preventivo se estiver presente 1 ou mais dos seguintes critérios:

- i. Fatores de risco epidemiológicos de TB (história de exposição a TB, TB prévia não tratada ou incorretamente tratada, imigrantes de áreas com prevalência elevada de TB, residentes em áreas com elevada incidência de TB, viagens a países endémicos)
  
- ii. Alterações radiológicas compatíveis

- iii. Contacto com caso de TB
- iv. TST  $\geq 10\text{mm}$  no imunocompetente ou  $\geq 5\text{mm}$  no imunodeprimido
- v. IGRA positivo

### 8.1.6. Escolha do regime de tratamento preventivo

A escolha de regime terapêutico a utilizar deve considerar o risco de desenvolver TB e a segurança dos fármacos antibacilares – avaliação criteriosa da relação risco-benefício.

Existem vários esquemas terapêuticos descritos. O esquema mais consensual, com maior robustez demonstrada de eficácia preventiva em doentes sob terapêutica biológica, é o esquema de 9 meses com isoniazida. Em casos específicos de baixa adesão à terapêutica pode optar-se pela associação isoniazida + rifapentina por 3 meses, com resultados semelhantes na literatura.

O esquema de 4 meses de rifampicina deve reservar-se para os casos em que se verificam efeitos adversos associados à isoniazida ou exposição a doente com resistência à isoniazida.

### 8.1.7. Após iniciado o tratamento preventivo, quando iniciar terapêutica biológica?

O ideal é a terapêutica ser cumprida integralmente antes de se iniciar o tratamento biológico. No entanto, se a atividade da doença de base o exigir, o doente pode iniciar terapêutica biológica após 4 semanas de tratamento preventivo (por vezes pode justificar-se o início de tratamento em simultâneo, avaliação risco-benefício caso a caso).

### 8.1.8. Seguimento dos doentes sob terapêutica biológica

Durante o período de tratamento preventivo deve ser feita uma avaliação clínica mensal, com reforço em todas as visitas da importância da adesão.

Na criança os efeitos laterais da medicação são raros pelo que não se justifica realização periódica de estudo analítico, recomendando-se apenas monitorização dos marcadores de citólise hepática (TGO/TGP) se existir doença prévia, história de consumo de álcool ou toma concomitante de outros medicamentos que interfiram na metabolização hepática (ex.: TARV ou antiepilépticos).

Em todas as consultas deve ser pesquisada a exposição a casos de tuberculose e sintomas sugestivos. Deve também ser realizado rastreio anual em todos os doentes que se mantenham sob terapêutica biológica.

## 8.2. Infeção por VIH

As crianças infetadas com VIH são um grupo de risco para tuberculose, mantendo-se a coinfeção VIH-TB um desafio clínico em países endémicos. Para este grupo de crianças, a infeção é mais agressiva e a mortalidade é alta nos primeiros anos de vida.<sup>80</sup>

### 8.2.1. Quando rastrear?

- i. Imediatamente após o diagnóstico de infeção por VIH, o mais precocemente possível
- ii. Se o 1º rastreio foi realizado com contagem de linfócitos T CD4  $< 200/\text{mm}^3$ :
  - a. Repetir assim que a contagem de linfócitos T CD4  $\geq 200/\text{mm}^3$  (idealmente  $> 400/\text{mm}^3$ )

### 8.1.2. Como rastrear?

- i. Exclusão de doença ativa
  - a. Nestas crianças, todos os contactos com os cuidados de saúde são uma oportunidade a ser aproveitada para fazer o rastreio de tuberculose doença.<sup>41</sup>
  - b. De acordo com a OMS, nas crianças com idade superior ou igual a 10 anos, a presença de sintomas como tosse, febre, má progressão ponderal ou sudorese noturna constitui um rastreio positivo e requer investigação adicional para TB doença.<sup>81</sup>
  - c. A OMS sugere a utilização do teste lipoarabinomano de fluxo lateral de urina (LF-LAM) para complementar o rastreio de TB doença em crianças com VIH, sempre que se verificarem:<sup>81</sup>
    - Sinais e sintomas sugestivos de TB;
    - HIV doença avançada ou outra patologia grave;
    - Independentemente da presença de sinais ou sintomas sugestivos de TB, sempre que:
      - » Contagem de CD4 for inferior a 200 células/mm<sup>3</sup>, em crianças internada;
      - » Contagem de CD4 for inferior a 100 células/mm<sup>3</sup>, em crianças em ambulatório.
  
- ii. Rastreio de infeção latente
  - a. O rastreio de infeção em criança e adolescente com VIH baseia-se no uso dos testes imunológicos disponíveis. A utilização de ambos os testes (TST e IGRA) é recomendada, aumentando a sensibilidade e a possibilidade de identificação de infeção;
  - b. Anualmente deve ser realizado o rastreio de infeção, ainda que sem exposição;
  - c. Perante exposição, a criança e adolescentes com VIH são prioritários no rastreio, devendo iniciar tratamento preventivo - quimioprofilaxia, ainda que com testes imunológicos negativos, após exclusão de doença.<sup>82</sup>

### 8.2.3. Escolha do regime preventivo

Tabela 20. **Esquemas de tratamento preventivo em crianças com VIH**

Esquema	Dose
<b>9H</b> (recomendado)	10 mg/kg/dia (máximo 300 mg)
<b>4R</b> (recomendado perante toxicidade/intolerância ou evidência de resistência à H)	10 a 20 mg/kg/dia (máximo 600 mg)
<b>3HR</b> (recomendado perante problemas de má adesão ao tratamento, em crianças e adolescentes com EFV-ART)	=
<b>3HP</b> (em crianças com idade superior a 2 anos e com EFV-ART)	10-14Kg: 300mg, semanal, 12 semanas (em combinação com isoniazida) >25-32Kg: 600mg, semanal, 12 semanas (em combinação com isoniazida) >32-50Kg: 750mg, semanal, 12 semanas (em combinação com isoniazida) >50Kg: 900mg, semanal, 12 semanas (em combinação com isoniazida)

### 8.2.4. Seguimento dos doentes sob terapêutica

Após o primeiro rastreio negativo:

- i. Repetir rastreio anualmente até que haja supressão virológica durante pelo menos dois anos (carga vírica VIH-1 < 50 cópias/mL) e linfócitos T CD4 > 350 células/ $\mu$ L.
- ii. Sempre que haja contexto epidemiológico: contacto com doente com tuberculose, evidência de alterações imagiológicas sugestivas de doença prévia sem tratamento adequado, contacto com grupos populacionais de risco (utilizadores de drogas injetáveis, sistema prisional, sem-abrigo, imigrantes de zonas de alta prevalência).<sup>(2)</sup> Perante exposição, a criança e adolescentes com VIH são prioritários no rastreio, devendo iniciar TP, ainda que com testes imunológicos negativos, após exclusão de doença.<sup>10,</sup>

82, 83

## 8.3. Recém-nascido de mãe com tuberculose

A tuberculose no recém-nascido é rara, mas pode comportar mortalidade até 60%, geralmente associada a atraso no diagnóstico e à existência de fatores de risco, como a coinfeção por VIH ou a prematuridade. Há risco elevado quer das formas mais graves da doença, como a meníngea e a miliar, quer das complicações potencialmente graves, como surdez e convulsões.

### 8.3.1. Exposição pré-natal

Todo o RN com história materna de exposição ao *M. tuberculosis* durante a gravidez e sintomatologia suspeita de tuberculose, deve ser submetido a investigação diagnóstica de tuberculose.<sup>39</sup>

No recém-nascido assintomático, a abordagem depende da categorização da infeção materna e do tempo de tratamento à data do parto, definindo-se 4 cenários principais:<sup>37, 41, 44, 78, 84</sup>

Tabela 21. RN de mãe com tuberculose – Exemplos práticos ou Situações específicas

<p><b>Mãe com TB infeção em tratamento na data do parto:</b></p> <p>Sem risco de atingimento placentar, nem risco de TB congénita. Deve ser garantido que foi efetuado o rastreio dos familiares e excluídos outros casos de TB. A mãe não deve ser separada do recém-nascido e poderá amamentar sem restrições. A profilaxia do recém-nascido deve ser ponderada de acordo com o contexto familiar. O recém-nascido é elegível para BCG.</p>
<p><b>Mãe com TB e tratamento completo na data do parto:</b></p> <p>Se a mãe completou o tratamento com sucesso, não há risco de TB no recém-nascido. Deve ser garantido que foi efetuado o rastreio dos familiares e excluídos outros casos de TB. A mãe não deve ser separada do recém-nascido e poderá amamentar sem restrições. A profilaxia do recém-nascido deve ser ponderada de acordo com o contexto familiar. O recém-nascido é elegível para BCG.</p>
<p><b>Mãe com TB em tratamento na data do parto há mais de 2 semanas e não bacilífera:</b></p> <p>Se a mãe tem tuberculose ativa em tratamento há mais de 2 semanas antes do parto e o recém-nascido é assintomático, então não deve ser separado da mãe, podendo fazer aleitamento materno. Neste caso deve ser realizada investigação diagnóstica. Se excluída TB, o RN deve iniciar quimioprofilaxia (verificar resultados laboratoriais dos exames micobacteriológicos solicitados, nomeadamente o exame anatomopatológico da placenta, antes de iniciar quimioprofilaxia) com isoniazida durante 3 meses, seguida por TST (se negativo referenciar nessa altura para BCG). Considerar não fazer profilaxia se a mãe estiver sob tratamento há mais de 2 meses, com boa resposta clínica e adesão à terapêutica.</p>
<p><b>Mãe com TB em tratamento na data do parto há menos de 2 semanas ou bacilífera:</b></p> <p>Se a mãe, na altura do parto, tem tuberculose em tratamento há menos de 2 semanas ou é ainda contagiosa, o recém-nascido deve ser separado da mãe (assim que o recém-nascido esteja sob QP, a separação deixa de ser necessária. Enquanto ocorrer a separação da mãe e do recém-nascido, o leite materno não está contraindicado, podendo ser extraído da mãe e oferecido em biberão (exceto no caso de mastite tuberculosa). Deve ser excluída de TB no recém-nascido, (solicitar sempre o exame anatomopatológico da placenta). Após exclusão de TB no RN, deve ser iniciada QP. Na dúvida, deve ser considerado início de tratamento de TB até exames culturais negativos. Se tuberculose materna grave ou disseminada periparto, ponderar prolongar profilaxia até aos 6 meses. Realizar TST e IGRA, se TST negativo no final dos 6 meses. Se excluída infeção, suspender QP e referenciar para BCG.</p>

### 8.3.2. Exposição pós-natal

No caso do recém-nascido exposto a familiar ou convivente com TB, deve garantir-se que foi efetuado rastreio dos restantes contactos familiares. Deve ser realizada uma avaliação diagnóstica inicial do recém-nascido, instituir QP e adiar vacinação com BCG. Após 3 meses de quimioprofilaxia, deve ser repetido rastreio com avaliação clínica, TST/ IGRA e radiografia de tórax. Se o rastreio for negativo e não mantiver exposição, pode suspender QP e efetuar BCG.<sup>27</sup>

Se o caso índice for a mãe do recém-nascido e o diagnóstico pós-natal, a atuação deve ser semelhante ao cenário 4 da exposição pré-natal.<sup>27</sup>

A escolha do fármaco para QP deve ser sempre baseada de acordo com o perfil de sensibilidades do caso infeccioso.

Os RN com diagnóstico de infeção por VIH não devem efetuar BCG ao nascimento. A vacina deve ser adiada até ter iniciado TARV e se apresente imunologicamente estável (CD4 >25% em crianças com idade inferior a 5 anos ou CD4  $\geq$  200/mm<sup>3</sup> em crianças com idade superior a 5 anos).

No RN, filho de mãe com VIH, a administração de BCG deve ser adiada até ser excluída transmissão vertical de VIH.<sup>21,41</sup>

### 8.3.3. Aleitamento materno

O aleitamento materno é recomendado, independentemente do estadió de infeção TB na mãe.<sup>27</sup> O Mt não é transmitido pelo leite materno e a baixa concentração dos fármacos no leite materno não produz efeitos tóxicos significativos.<sup>37, 39, 40, 45</sup>

A amamentação deve ser encorajada, mesmo se a mãe e/ou recém-nascido estão sob tratamento antibacilar, desde que não haja risco para o recém-nascido, ou seja: a mãe tenha feito 2 semanas de tratamento adequado, não seja bacilífera, não tenha mastite tuberculosa, a estirpe seja sensível aos fármacos de primeira linha e o recém-nascido esteja sob quimioprofilaxia. Se estas premissas não estiverem asseguradas, o recém-nascido e a mãe devem ser separados, o leite deve ser extraído e oferecido, exceto no caso de mastite tuberculosa em que o aleitamento materno está contraindicado.<sup>34, 30, 44</sup> Em alternativa, a mãe e o recém-nascido podem ficar juntos desde que a mãe use máscara, e desde que compreenda e adira escrupulosamente a medidas de controle de infeção.<sup>24,27,30</sup>

Deve ter-se em consideração que o leite materno pode contribuir para o desenvolvimento de níveis plasmáticos anormalmente elevados de antibacilares nos recém-nascidos sob tratamento de TB perinatal. Para diminuir este risco, a mãe deve tomar os antibacilares imediatamente após amamentar e extrair o leite para oferecer na mamada seguinte.<sup>40</sup>

Filhos de mães tratadas com isoniazida, sob aleitamento materno exclusivo, devem ser suplementados com piridoxina (1-2 mg/Kg/dia).

## 8.4. Outros

O rastreio sistemático de TB pode ser considerado em grupos específicos, nomeadamente, nos reclusos, migrantes provenientes de países com incidência de tuberculose igual ou superior a 100 casos/100 000 habitantes, pessoas que vivem em situação de sem-abrigo e utilizadores de drogas.

O rastreio de infeção deve ser realizado nos que apresentam risco elevado de progressão para TB ativa e nos que apresentam risco elevado de exposição, nomeadamente, pessoas que vivem com VIH, os que apresentam história de exposição a TB, os candidatos a tratamento com anti-TNF, os que estão em diálise e os que são candidatos a transplante de órgão sólido ou transplante hematopoiético.

Consideram-se como países com elevada incidência de TB, aqueles que se incluem nos países de elevada prioridade a nível global no controlo da TB e que apresentam uma incidência da doença superior a 100 casos por 100 000 habitantes.<sup>75</sup>

#### 8.4.1. Metodologia de rastreio

A todos os cidadãos provenientes de países com elevada incidência de tuberculose, deve ser efetuado o rastreio de TB. Deve ser questionado se história de exposição a TB e se presença de comorbilidades que aumentam o risco de doença após infeção e devem ser identificados e encaminhados para a consulta de tuberculose, os doentes com tuberculose ativa ou infeção em tratamento, conhecendo qual a data de início e o esquema de tratamento e garantir a sua continuidade.

As crianças ou adolescentes em que exista suspeita de TB, história de exposição a TB, fatores de risco ou que estejam em centros de acolhimento, devem ser encaminhados para observação numa consulta de tuberculose.<sup>54</sup>

Na criança com idade inferior a 6 anos, deve ser avaliado o estado vacinal com BCG e se ausência de vacina, recomenda-se a sua referenciação para vacinação, não esquecendo o rastreio previo de TB ativa ou infeção.

Aos cidadãos provenientes de países de alta incidência (> 100 casos por 100 000 habitantes), em situação de acolhimento, ou que apresentam história de exposição a TB ou comorbilidades que aumentam o risco de doença após infeção, deve também ser considerado o rastreio sistemático de infeção, com recurso aos testes imunológicos (TST e/ou IGRA). Perante a positividade dos testes, deve ser instituído tratamento preventivo, preferindo os regimes de tratamento curtos para melhor adesão e sucesso.<sup>75, 76</sup>

O teste tuberculínico deverá ser realizado em conjunto com o teste IGRA, em crianças com idade inferior a 6 anos e em imunocomprometidos.<sup>84</sup>

## 9. Mensagens chave

A criança, pelo elevado risco de evolução para tuberculose, nomeadamente formas graves, é prioritária no rastreio após a exposição. A presença de achados clínicos e/ou achados imagiológicos sugestivos de doença, deve ser sempre acompanhada da colheita de amostras biológicas para a confirmação da doença e pesquisa de resistências aos antibióticos. A presença de um teste imunológico positivo pode ser um adjuvante em algumas formas de tuberculose da criança, contudo, a sua positividade indica apenas a infeção e não confirma doença ativa e a sua negatividade não exclui a doença.

A decisão de tratar é difícil, sendo importante a discussão e reunião dos casos pediátricos em centros especializados de tratamento. A possibilidade de optar por esquemas mais curtos de tratamento, quer na tuberculose ativa não complicada, quer na infeção latente, permite aumentar a adesão ao tratamento e assim, o seu sucesso.

## Referências bibliográficas

1. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. DGS. Norma 006/2016. Atualizada a 24/03/2023. Estratégia de vacinação contra a tuberculose com a vacina BCG.
3. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Starke JJ, Enarson DA, Donald PR, Beyers N. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004 Apr;8(4):392-402. PMID: 15141729.
4. Kunkel A, Abel Zur Wiesch PN, Nathavitharana RR, Marx FM, Jenkins HE, Cohen T. Smear positivity in paediatric and adult tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2016; 16: 282
5. Patterson B, Wood R. Is cough really necessary for TB transmission? *Tuberculosis (Edinb).* 2019 Jul;117:31-35. doi: 10.1016/j.tube.2019.05.003. Epub 2019 May 28. PMID: 31378265; PMCID: PMC6688829.
6. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2008 Aug;8(8):498-510. doi: 10.1016/S1473-3099(08)70182-8. PMID: 18652996; PMCID: PMC2804291.
7. Schwander S, Dheda K. Human lung immunity against *Mycobacterium tuberculosis*: insights into pathogenesis and protection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Mar 15;183(6):696-707. doi: 10.1164/rccm.201006-0963PP. Epub 2010 Nov 12. PMID: 21075901; PMCID: PMC3081283.
8. Morán-Mendoza O, Marion SA, Elwood K, Patrick D, FitzGerald JM. Risk factors for developing tuberculosis: a 12-year follow-up of contacts of tuberculosis cases. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010 Sep;14(9):1112-9. PMID: 20819255.
9. Farina E, D'Amore C, Lancellata L, et al. Alert sign and symptoms for the early diagnosis of pulmonary tuberculosis: analysis of patients followed by a tertiary pediatric hospital. *Ital J Pediatr.* 2022;48(1):1-8. doi:10.1186/s13052-022-01288-5
10. Cruz AT, Starke JR. Clinical manifestations of tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev.* 2007;8(2):107-117. doi:10.1016/j.prrv.2007.04.008
11. Marais BJ, Schaaf HS. Tuberculosis in children. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014 Jul 18;4(9):a017855. doi: 10.1101/cshperspect.a017855. PMID: 25037105; PMCID: PMC4143109.
12. Maher D. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the management of tuberculosis in children. Chapter 1: Introduction and diagnosis of tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(10):1091-1097.
13. Cruz AT, Hwang KM, Birnbaum GD, Starke JR. Adolescents with tuberculosis: A review of 145 cases. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(9):937-941. doi:10.1097/INF.0b013e3182933214
14. Starke JR, et al. Tuberculosis. *Pediatric Infectious Diseases: Principles and Practices.* WB Saunders, Philadelphia 2002; pp 386-419
15. Yaramiş A, Gurkan F, Söker M, Haspolat K, Kirbaş G, Taş M. Central nervous system tuberculosis in children: a review of 214 cases. *Pediatrics.* 102(5):E49.
16. Andronikou S, Smith B, Hatherhill M, Douis H, Wilmshurst J. Definitive neuroradiological diagnostic features of tuberculous meningitis in children. *Pediatr Radiol.* 2004;34(11):876-885. doi:10.1007/s00247-004-1237-1
17. Sharma P, Garg RK, Verma R, Singh MK, Shukla R. Incidence, predictors and prognostic value of cranial nerve involvement in patients with tuberculous meningitis: A retrospective evaluation. *Eur J Intern Med.* 2011;22(3):289-295. doi:10.1016/j.ejim.2011.01.007
18. Farinha NJ, Razali KA, Holzel H, Morgan G, Novelli VM. Tuberculosis of the central nervous system in children: A 20-year survey. *J Infect.* 2000;41(1):61-68. doi:10.1053/jinf.2000.0692
19. Van Toorn R, Springer P, Laubscher JA, Schoeman JF. Value of different staging systems for predicting neurological outcome in childhood tuberculous meningitis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(5):628-632. doi:10.5588/ijtld.11.0648

20. World Health Organization. Meeting Report of a Technical Expert Consultation: Non-inferiority analysis of Xpert MTB/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF. Published online 2017;10. <http://apps.who.int/boocorders>.
21. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022
22. Fontanilla JM, Barnes A, Von Reyn CF. Current diagnosis and management of peripheral tuberculous Lymphadenitis. *Clin Infect Dis*. 2011;53(6):555-562. doi:10.1093/cid/cir454
23. Sharma SK, Mohan A, Sharma A, Mitra DK. Miliary tuberculosis : new insights into an old disease. 2005;5(July):415-430.
24. Marais BJ, Paed M, Paed FCP, Wright CA. Tuberculous Lymphadenitis as a Cause of Persistent Cervical Lymphadenopathy in Children From a Tuberculosis-Endemic Area METHODS. 2006;25(2):142-146. doi:10.1097/01.inf.0000199259.04970.d1
25. Zhuo T, Ying Y, Wen Z, Zhang Z, Yi G. Role of ultrasound in the diagnosis of cervical tuberculous lymphadenitis in children. *World J Pediatr*. 2021;17(5):544-550. doi:10.1007/s12519-021-00453-w
26. Coetzee L, Nicol MP, Jacobson R, Schubert PT, van Helden PD, Warren RM, Wright CA. Rapid diagnosis of pediatric mycobacterial lymphadenitis using fine needle aspiration biopsy. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Sep;33(9):893-6. doi: 10.1097/INF.0000000000000312. PMID: 25361020.
27. Carpintero I, Alvarez T. Tuberculous Pleural Effusion in Children. 1996;(4):5-9. doi:10.1378chest.115.1.26
28. Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AF. Tuberculous pericarditis. *Circulation*. 2005;112(23):3608-3616. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.543066
29. Christopher T, Hugo-Hamman, De Moor M, MBCHB, FCP, Herschel S. Tuberculous pericarditis in children: a review of 44 cases. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13(1):13-18. doi:10.1097/00006454-199401000-00004
30. Isiguzo G, Du Bruyn E, Howlett P, Ntsekhe M. Diagnosis and Management of Tuberculous Pericarditis: What Is New? *Curr Cardiol Rep*. 2020 Jan 15;22(1):2. doi: 10.1007/s11886-020-1254-1. PMID: 31940097; PMCID: PMC7222865.
31. Seo HT, Kim YS, Ock HS, et al. Diagnostic performance of interferon-gamma release assay for diagnosis of tuberculous pericarditis: A meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2020;74(5):0-3. doi:10.1111/ijcp.13479
32. Li C, Liu L, Tao Y. Diagnosis and treatment of congenital tuberculosis: A systematic review of 92 cases. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):1-7. doi:10.1186/s13023-019-1101-x
33. Sobhy S, Babiker ZOE, Zamora J, Khan KS, Kunst H. Maternal and perinatal mortality and morbidity associated with tuberculosis during pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2017;124(5):727-733. doi:10.1111/1471-0528.14408
34. Ferreras-Antolín L, Caro-Aguilera P, Pérez-Ruiz E, Moreno-Pérez D, Pérez-Frías FJ. Perinatal Tuberculosis: Is It a Forgotten Disease? *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(3):e81-e83. doi:10.1097/INF.0000000000001830
35. Yeh JJ, Lin SC, Lin WC. Congenital tuberculosis in a neonate: A case report and literature review. *Front Pediatr*. 2019;7(JUN):1-6. doi:10.3389/fped.2019.00255
36. Saramba MI, Zhao D. A Perspective of the Diagnosis and Management of Congenital Tuberculosis. *J Pathog*. 2016;2016(December 2005):1-8. doi:10.1155/2016/8623825
37. Baquero-Artigao F, Mellado Peña MJ, del Rosal Rabes T, et al. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre tuberculosis en la embarazada y el recién nacido ( ii ): profilaxis y tratamiento. *Ann Pediatr*. 2015;83(4):286.e1-286.e7. doi:10.1016/j.anpedi.2015.01.010
38. Pop LG, Bacalbasa N, Suci ID, Ionescu P, Toader OD. Tuberculosis in pregnancy. *J Med Life*. 2021;14(2):165-169. doi:10.25122/jml-2021-0001
39. Wolf B, Krasselt M, De Fallois J, Von Braun A, Stepan H. Tuberculosis in Pregnancy - A Summary. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2019;79(4):358-364. doi:10.1055/a-0774-7924
40. Orazulike N, Sharma JB, Sharma S, Umeora OJ. Tuberculosis (TB) in pregnancy – A review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;259:167-177. doi:10.1016/j.ejogrb.2021.02.016
41. World Health Organization (WHO). Operational Handbook on Tuberculosis. Module 5: Management of Tuberculosis in Children and Adolescents.; 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340256/9789240022614-eng.pdf>

42. Moro RN, Scott NA, Vernon A, Tepper NK, Goldberg SV, Schwartzman K, Leung CC, Schluger NW, Belknap RW, Chaisson RE, Narita M, Machado ES, Lopez M, Sanchez J, Villarino ME, Sterling TR. Exposure to Latent Tuberculosis Treatment during Pregnancy. The PREVENT TB and the iAdhere Trials. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 May;15(5):570-580. doi: 10.1513/AnnalsATS.201704-326OC. PMID: 29393655; PMCID: PMC6624829.
43. Obringer E, Heald-Sargent T, Hageman JR. Neonatal tuberculosis. *Pediatr Ann*. 2015 May;44(5):e126-30. doi: 10.3928/00904481-20150512-12. PMID: 25996199.
44. Speirs L, Whittaker E. Fifteen-minute consultation: What do i do with a baby born to a mother with tuberculosis? *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2021;106(4):210-215. doi:10.1136/archdischild-2020-320002
45. Mittal H, Das S, Faridi MM. Management of newborn infant born to mother suffering from tuberculosis: current recommendations & gaps in knowledge. *Indian J Med Res*. 2014 Jul;140(1):32-9. PMID: 25222775; PMCID: PMC4181157.
46. Hertting O, Shingadia D. Childhood TB : When to think of it and what to do when you do. *J Infect*. 2014;68:S151-S154. doi:10.1016/j.jinf.2013.09.025.
47. Mandal N, Anand PK, Gautam S, Das S, Hussain T. Diagnosis and treatment of paediatric tuberculosis: An insight review. *Crit Rev Microbiol*. 2017;43(4):466-480. doi:10.1080/1040841X.2016.1262813.
48. Jones BE, Ryu R, Yang Z, et al. Chest radiographic findings in patients with tuberculosis with recent or remote infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(4 PART I):1270-1273. doi:10.1164/ajrccm.157.4.corres1.
49. Nachiappan AC, Rahbar K, Shi X, et al. Pulmonary Tuberculosis: Role of Radiology in Diagnosis and Management. *RadioGraphics*. 2017;37(1):52-72. doi:10.1148/rg.2017160032.
50. Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Altet Gómez N, Baquero-Artigao F, Escribano Montaner A, Gómez-Pastrana Durán D, González Montero R, Mellado Peña MJ, Rodrigo-Gonzalo-de-Liria C, Ruiz Serrano MJ; Sociedad Española de Infectología Pediátrica; Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP) [Diagnosis of tuberculosis in pediatrics. Consensus document of the Spanish Society of Pediatric Infectology (SEIP) and the Spanish Society of Pediatric Pneumology (SENP)]. *An Pediatr (Barc)*. 2010 Sep;73(3):143.e1-143.14. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2009.12.017. Epub 2010 Mar 23. PMID: 20335081.
51. Schaaf HS, Marais BJ, Carvalho I, et al. Challenges in childhood tuberculosis. In: Migliori GB, Bothamley G, Duarte R, et al., eds. *Tuberculosis (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2018; pp. 234–262 [<https://doi.org/10.1183/2312508X.10021817>]
52. Joshi AR, Basantani AS, Patel TC. Role of CT and MRI in Abdominal Tuberculosis. *Curr Radiol Rep*. 2014;2(10):66. doi:10.1007/s40134-014-0066-8.
53. Zeng J, Liu Z, Shen G, Zhang Y, Li L, Wu Z, Luo D, Gu Q, Mao H, Wang L. MRI evaluation of pulmonary lesions and lung tissue changes induced by tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2019 May;82:138-146. doi: 10.1016/j.ijid.2019.03.004. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30872041.
54. Afsar I, Gunes M, Er H, Sener AG. Comparison of culture, microscopic smear and molecular methods in diagnosis of tuberculosis. *Rev Esp Quimioter*. 2018;31(5):435-438.
55. Gaur M, Singh A, Sharma V, et al. Diagnostic performance of non-invasive, stool-based molecular assays in patients with paucibacillary tuberculosis. *Sci Rep*. 2020;10(1):1-8. doi:10.1038/s41598-020-63901-z
56. Menon PR, Lodha R, Singh U, Kabra SK. A prospective assessment of the role of bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in evaluation of children with pulmonary tuberculosis. *J Trop Pediatr*. 2011;57(5):363-367. doi:10.1093/tropej/fmq105
57. DGS. Procedimentos de colheitas e transporte de amostras biológicas para diagnóstico laboratorial de Tuberculose e outras micobacterioses. Published online 2020:1-6.
58. Oliwa JN, Maina J, Ayieko P, et al. Practical Manual of Processing Stool Samples for Diagnosis of Childhood TB. Vol 5.; 2022. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrp.2014.10.008>
59. Parashar Deepak et al. Does Neutralization of Gastric Aspirates from Children with Suspected Intrathoracic Tuberculosis Affect Mycobacterial Yields on MGIT Culture? *J Clin Microbiol*: 2013; 51, (6) 1753-6 <http://jcm.asm.org/content/51/6/1753.full>

60. Sandrini A. et al. Laboratory diagnosis of paediatric tuberculosis in the European union/european economic area: analysis of routine laboratory data, 2007 TO 2011. *Eurosurveillance*: 2014; 19, (11) <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20744>
61. Connell TG, Zar HJ, Nicol MP. Advances in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in HIV-infected and HIV-uninfected children. *J Infect Dis*. 2011 Nov 15;204 Suppl 4(Suppl 4):S1151-8. doi: 10.1093/infdis/jir413. PMID: 21996697; PMCID: PMC3192545.
62. DGS. Detecção rápida da Tuberculose Multirresistente. CN no12/DSCS/PNT. Published online 2008.
63. WHO. Consolidated Guidelines on Tuberculosis. Module 3 : Diagnosis Rapid Diagnostics for Tuberculosis Detection.; 2021.
64. World Health Organization (WHO). The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin. WHO/HTM/TB/201612 World Heal Organ Geneva, Switz. Published online 2016:57. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241511261>
65. Pai M, Zar HJ. Childhood Tuberculosis - Time for Shorter and Differentiated Treatment. *N Engl J Med*. 2022 Mar 10;386(10):988-989. doi: 10.1056/NEJMe2200966. PMID: 35263524.
66. Turkova A, Wills GH, Wobudeya E, Chabala C, Palmer M, Kinikar A, Hissar S, Choo L, Musoke P, Mulenga V, Mave V, Joseph B, LeBeau K, Thomason MJ, Mboizi RB, Kapasa M, van der Zalm MM, Raichur P, Bhavani PK, McIlleron H, Demers AM, Aarnoutse R, Love-Koh J, Seddon JA, Welch SB, Graham SM, Hesselring AC, Gibb DM, Crook AM; SHINE Trial Team. Shorter Treatment for Nonsevere Tuberculosis in African and Indian Children. *N Engl J Med*. 2022 Mar 10;386(10):911-922. doi: 10.1056/NEJMoa2104535. PMID: 35263517; PMCID: PMC7612496.
67. Implementing the end TB strategy: the essentials. World Health Organization 2015. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240065093>
68. WHO. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis. Module 4: Treatment - Drug-Resistant Tuberculosis Treatment.; 2020.
69. World Health Organization. Meeting Report of the WHO Expert Consultation on the Definition of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis.; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis>
70. Direção Geral da Saúde, ed. Programa Nacional Para a Tuberculose. Manual de Tuberculose e Micobactérias Não Tuberculosas.; 2020.
71. Direção Geral da Saúde. Relatório de Vigilância e Monitorização da tuberculose em Portugal. Dados definitivos de 2020. Published online 2021.
72. Carvalho A, Carvalho I, Marques L, Duarte R, Pereira L, Brito MJ. Consenso sobre a abordagem da criança exposta a doente com tuberculose. *Acta Pediatr Por*. 2014;45:242-251.
73. Luzzati R, Migliori GB, Zignol M, et al. Children under 5 years are at risk for tuberculosis after occasional contact with highly contagious patients: outbreak from a smear-positive healthcare worker. *Eur Respir J* 2017; 50: 1701414 [<https://doi.org/10.1183/13993003.01414-2017>].
74. Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Altet Gómez N, et al. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. *An Pediatr*. 2010;72(4). doi:10.1016/j.anpedi.2010.01.002
75. Mellado Peña MJ. Documento de consenso sobre el tratamiento de la exposición a tuberculosis y de la infección tuberculosa latente en niños. *An Pediatr*. 2006;64(1):59-65. doi:10.1157/13083834
76. Mellado Peña MJ. Interpretación de la prueba de tuberculina en niños. *An Pediatr*. 2003;59(6):582-585. doi:10.1157/13054341
77. Nolt D, Starke JR. Tuberculosis Infection in Children and Adolescents: Testing and Treatment. *Pediatrics*. 2021 Dec 1;148(6):e2021054663. doi: 10.1542/peds.2021-054663.
78. Salgado A, Marçal M, Tuna M. Tuberculose Perinatal. In: Neonatologia. Manual Prático. 3a Edição. Xavier, Lisboa: Associação Pediátrica de São Francisco.; 2019.
79. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
80. Basu Roy R, Whittaker E, Seddon JA, Kampmann B. Tuberculosis susceptibility and protection in children. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(3):e96-e108. doi:10.1016/S1473-3099(18)30157-9

81. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. World Health. Published online 2007:52.
82. Department of Health and Human Services C. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. *Pediatr Clin Pract Guidel Policies*. Published online 2021:1100-1100. doi:10.1542/9781581108613-part06-guidelines\_prevention
83. European AIDS Clinical Society E. EACS Guidelines version 11.1, October 2022
84. Kimberly D, Brady M, Jackson M, Long S. Tuberculosis. *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31st Ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics.; 2018.

**Direção-Geral da Saúde**

Alameda D. Afonso Henriques, 45 | 1049-005  
Lisboa | Portugal  
Tel.: +351 218 430 500 | Fax: +351 218 430 530  
E-mail: geral@dgs.min-saude.pt

