

CONSENSO SOBRE A ABORDAGEM DA CRIANÇA EXPOSTA A DOENTE COM TUBERCULOSE

CONSENSUS ABOUT THE MANAGEMENT OF THE CHILD EXPOSED TO A PATIENT WITH TUBERCULOSIS

Aurora Carvalho, Isabel Carvalho, Laura Marques, Luísa Pereira, Maria João Brito, Raquel Duarte
Grupo de trabalho da Sociedade Portuguesa de Pediatria e Sociedade Portuguesa de Pneumologia

Acta Paediatr Port 2014;45:242-251

INTRODUÇÃO

A tuberculose mantém-se um problema de saúde mundial. O diagnóstico de infeção ou doença na criança corresponde a uma transmissão recente na comunidade. Em virtude da imaturidade do seu sistema imunológico, cerca de 40% das crianças com infeção por *Mycobacterium tuberculosis* (Mt) desenvolvem doença, habitualmente nos dois primeiros anos após infeção^{1,2}.

Nas crianças com idade inferior a 5 anos acrescem a maior probabilidade de evolução para doença grave e formas extrapulmonares, a dificuldade no diagnóstico e distinção entre infeção e doença, a baixa probabilidade de identificação do agente e confirmação do diagnóstico e, por fim, as dificuldades no tratamento, nomeadamente a utilização de fármacos de segunda linha, a escassez de formulações pediátricas e a adesão ao tratamento³.

A CRIANÇA COM CONTACTO COM TUBERCULOSE

A estratégia de eliminação e tratamento da tuberculose baseia-se em dois princípios fundamentais: a identificação dos casos de doença ativa e a identificação dos casos com infeção por Mt (Figura 1)².

Todos os doentes com formas pulmonares de tuberculose, ainda que sem identificação de bacilos no exame direto da expectoração, apresentam maior grau de infecciosidade e de transmissão de doença. Assume-se que o caso índice se tornou contagioso até um a três meses antes do diagnóstico ou início dos sintomas (Tabela 1) e deixará de ser contagioso após início de tratamento e cumprimento de critérios de não infecciosidade. Deixará também de existir contágio se o caso índice não contactar novamente com o doente

rastreado^{4,5}.

A probabilidade de infeção correlaciona-se com o grau de infecciosidade do caso índice, o qual resulta, por sua vez, do número de bacilos presentes na expectoração, com a intensidade e frequência da tosse e a existência de cavitação na radiografia de tórax e com a duração e intimidade do contacto. Os contactos com maior risco de desenvolver a doença são os contactos familiares e as crianças com idade inferior a 5 anos, crianças com infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou outro estado de imunossupressão^{4,6,7,8}.

A infeção por Mt resulta geralmente da inalação de partículas aerossolizadas contendo o bacilo produzidas pelo doente com tosse. A inalação destas partículas conduz ao desenvolvimento da lesão primária parenquimatosa com atingimento dos gânglios linfáticos regionais. A resposta imunológica adaptativa desenvolve-se quatro a seis semanas após a infeção 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 doença⁹.

O rastreio deverá ser realizado em todos os contactos com doente com tuberculose ativa, especialmente nos contactos com risco elevado de infeção, ou seja, crianças com idade inferior a 5 anos e doentes imunodeprimidos, quer por imunodeficiência congénita quer por imunodeficiência adquirida (por doença ou terapêutica). São também considerados grupos de risco as crianças imigrantes de países com elevada prevalência de tuberculose, crianças com desnutrição grave ou com indicação para iniciar tratamento imunossupressor¹⁰.

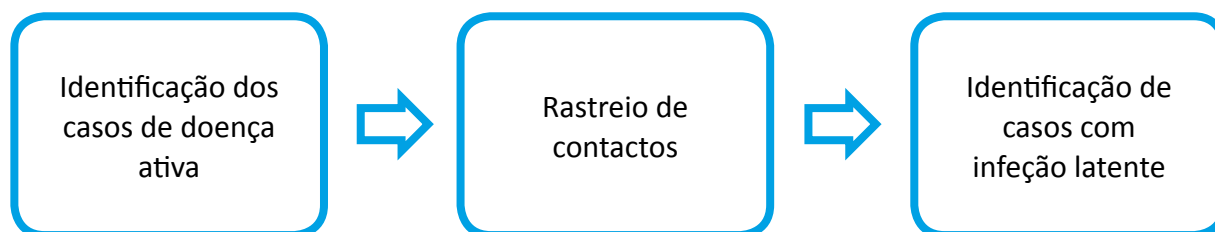


Figura 1. Controlo da tuberculose e transmissão da doença.

Tabela 1. Determinação do início e duração do período provável de infecciosidade em casos de tuberculose pulmonar, de acordo com as características do caso

Presença de sintomas	Laboratório	Radiologia	Período de infecciosidade
Sim	Exame direto positivo	Qualquer	Três meses antes do início de sintomas ou antes do primeiro achado consistente com a doença (por exemplo: alteração radiológica)
Sim	Exame direto negativo	Sem cavitação	Três meses antes da suspeita de tuberculose
Não	Exame direto negativo Exame cultural positivo	Sem cavitação	Quatro semanas antes da suspeita de tuberculose

Metodologia do rastreio

A avaliação dos contactos baseia-se em três itens: a história clínica, sendo esta fundamental na distinção de contacto assintomático ou com suspeita de doença, a radiografia de tórax e a realização de testes - teste tuberculínico (TST) e/ou *interferon-gamma release assay* (IGRA) -, que identifiquem a resposta imunológica adaptativa ao Mt (Tabela 2).

Na história clínica será necessário:

- 1) avaliar a existência de contacto com doente com tuberculose ativa, definindo qual o tipo de contacto, número de horas e grau de exposição;
- 2) confirmar a existência de vacinação prévia com vacina *bacillus Calmette-Guérin* (BCG), documentando a presença de cicatriz vacinal;
- 3) averiguar a realização de TST prévios, o motivo para a sua realização, valores obtidos e atitudes adotadas;
- 4) verificar a realização de TST ou IGRA;
- 5) averiguar a existência de outras patologias, nomeadamente infeção por VIH, diabetes, doença renal crónica, hepática, outras imunodeficiências primárias ou

adquiridas;

- 6) avaliar terapêuticas atuais, tais como fármacos anti-convulsivantes, corticoterapia, fármacos inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNF)^{1,2,3}.

Teste tuberculínico

O TST consiste na administração intradérmica de uma pequena quantidade de proteínas purificadas derivadas do bacilo da tuberculose. 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. As estimativas do valor de sensibilidade do TST baseiam-se em estudos em indivíduos doentes, apontando para uma sensibilidade de 94,8% quando se utiliza o *cut-off* de 10 mm e de 79,8% se se utiliza o *cut-off* de 15 mm. 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.

Tabela 2. Metodologia na avaliação dos contactos

Historia clínica	Distinção de contacto assintomático vs. contacto com suspeita de doença
Realização de testes	Radiografia de tórax (exclusão de doença) TST e/ou IGRA (identificação da reação imunológica ao Mt)
Decisão clínica	Identificação dos casos elegíveis para tratamento preventivo (quimioprofilaxia, tratamento da infeção latente por Mt)

IGRA, *interferon-gamma release assay*; Mt, *Mycobacterium tuberculosis*; TST, teste tuberculínico.

Assim, a especificidade obtida em estudos com indivíduos doentes foi de 96,3% quando utilizado o *cut-off* de 10 mm com um valor preditivo positivo superior a 75% e o valor preditivo negativo utilizando o *cut-off* de 10 mm é superior a 99%, independentemente do estado vacinal^{11,12}.

O risco de falsos negativos pode ser elevado em doentes imunocomprometidos devendo o TST nestes doentes ser complementado por outros exames de diagnóstico. 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 (Figura 2)^{11,12}.

infetadas recentemente por Mt, a reação surge apenas três a oito semanas após exposição.

As vacinas de vírus vivos atenuados, tais como as do sarampo, parotidite, rubéola, varicela, poliomielite oral, febre-amarela ou febre tifoide, podem ser causadoras de anergismo na prova durante quatro a seis semanas após a vacina. O teste tuberculínico pode também ser ter resultados falsos negativos nos recém-nascidos, em crianças com infeção vírica recente, nos casos de tuberculose aguda disseminada e grave, desnutrição ou em crianças submetidas a tratamento imunossupressor (Tabela 3)^{11,12}.

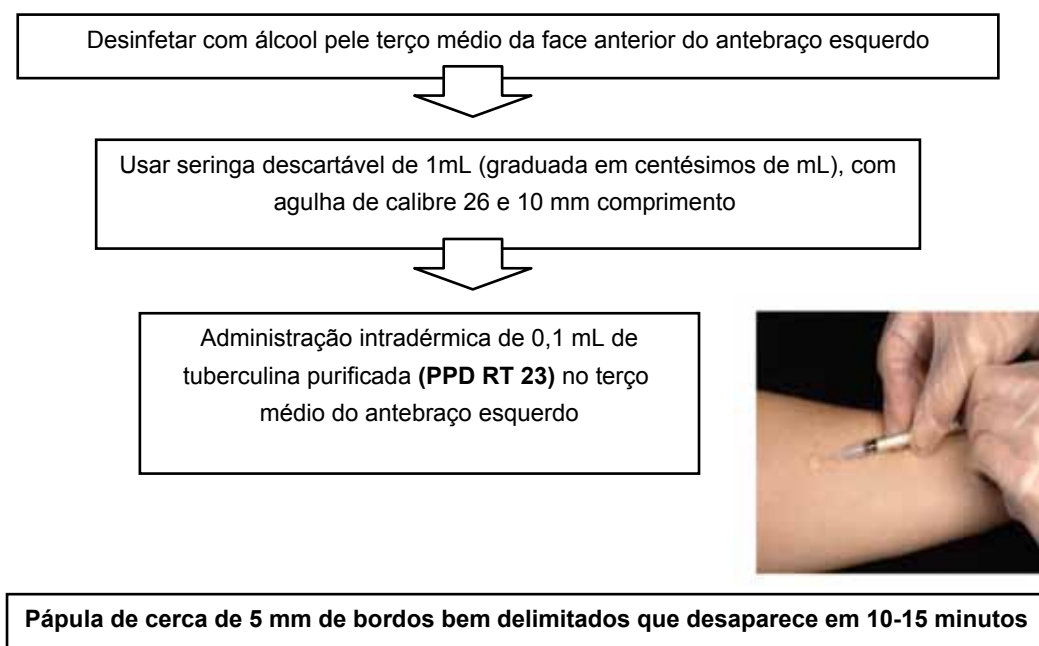


Figura 2. Técnica de realização do teste tuberculínico.

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 0 mm 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.

A reação imunológica à administração de tuberculina ocorre em consequência da chamada ao local de injeção de linfócitos T, com produção de citocinas e outros mediadores inflamatórios. Nas pessoas expostas e

Os fatores que contribuem para a existência de falsos positivos resumem-se à vacinação prévia com BCG, infeção por micobactérias não tuberculosas e má técnica (Tabela 4)^{3,11,12}.

Assim, deve considerar-se positivo um valor do teste tuberculínico igual ou superior a 10 mm, independentemente da idade. Nas crianças não vacinadas (sem BCG) e em crianças imunodeprimidas o teste será positivo perante um valor igual ou superior a 5 mm (Tabela 5)^{10, 13,14,15}.

Tabela 3. Causas de falsos negativos no teste tuberculínico

Recém-nascido
Contacto com tuberculose há menos de 2 meses
Tuberculose muito aguda, grave ou disseminada
Infeção por VIH ou outra imunodeficiência
Infeção vírica recente há menos um mês (sarampo, parotidite, varicela, influenza, mononucleose infecciosa)
Infeções bacterianas graves (p. ex. sépsis)
Vacinação recente com vírus vivos (p. ex. VASPR – sarampo, parotidite, rubéola) há menos de um mês
Défices nutritivos e metabólicos (p. ex. malnutrição, insuficiência renal crónica)
Terapêutica imunossupressora (p. ex. prednisolona > 1mg/kg/dia ou equivalente durante um período superior a quatro semanas, anti-TNF)
Erros na técnica/leitura (dose inadequada, injeção subcutânea)

Anti-TNF, fármacos inibidores do factor de necrose tumoral; VIH, vírus da imunodeficiência humana.

Tabela 4. Causas de falsos positivos no teste tuberculínico

Infeção por micobactérias não tuberculosas
Vacinação BCG prévia
Erros na preparação/técnica (p. ex. infeção no local de injeção, sangramento ou hematoma local)

Tabela 5. Critérios de positividade do teste tuberculínico

Não vacinados com idade igual ou inferior a 5 anos, imunodeprimidos	≥ 5 mm
Vacinados	≥ 10 mm
Independente do estado vacinal	Flictenas ou ulceração

Interferon-gamma release assay

Existem atualmente dois testes IGRA disponíveis em Portugal: *Quantiferon-TB Gold* (QFT-G) que mede,

através do método ELISA, a quantidade de interferão-gama (g-IFN) libertada pelos linfócitos T no plasma e *T-Spot.TB* que deteta as células produtoras de g-IFN após estimulação com antígenos específicos^{16,17}.

O QFT-G baseia-se na deteção da produção de g-IFN pelos linfócitos T após estimulação com antígenos específicos do Mt – ESAT-6, CFP-10 e TB7.7 – ausentes na estirpe vacinal e na maior parte das micobactérias não tuberculosas, tornando o IGRA um teste mais específico que o TST. O QFT-G apresenta também a vantagem de incorporar um controlo positivo em que os linfócitos do sangue periférico são inespecificamente estimulados com mitogeniofitohemaglutinina (PHA)¹⁶⁻¹⁸.

Estudos recentes recomendam a utilização combinada dos dois testes: TST e IGRA, baseando-se o diagnóstico de infeção perante TST ou IGRA positivo nas crianças com idade inferior ou igual a 5 anos e na positividade de ambos os testes em crianças com idade igual ou superior a 6 anos¹⁸⁻²⁴.

Assim, em crianças com idade igual ou inferior a 5 anos, perante TST positivo deverá ser iniciado tratamento de infeção por Mt, após exclusão de tuberculose ativa. Perante TST negativo, poderá efetuar IGRA e deverá iniciar quimioprofilaxia se ambos negativos, a qual deverá manter-se até às oito a 12 semanas após cessação de exposição e após repetição do rastreio. No segundo rastreio, caso o TST seja negativo deverá efetuar também IGRA. Caso um dos dois seja positivo está-se perante tuberculose infeção latente por Mt (Figura 3)^{17, 20-24}.

Em crianças com idade superior a 6 anos de idade perante TST positivo deverá ser efetuado IGRA. Se este for positivo inicia tratamento para tuberculose infeção latente por Mt, após exclusão de doença ativa. Assim a decisão de tratar baseia-se num resultado de IGRA positivo. Se TST ou IGRA negativo, deverá repetir o teste negativo oito a 12 semanas depois (Figura 4)^{17, 20-24}.

Nos imunocompetentes e com mais de 6 anos, perante a impossibilidade de realização de teste IGRA considera-se elegível para tratamento se TST superior a 10 mm^{17, 20-24}. Nos doentes imunodeprimidos e em crianças com idade igual ou inferior a 5 anos e não vacinadas com BCG deve considerar-se como positivo TST superior ou igual a 5 mm (Figura 5)^{17, 20-24}.

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 doença²⁵⁻³⁴.

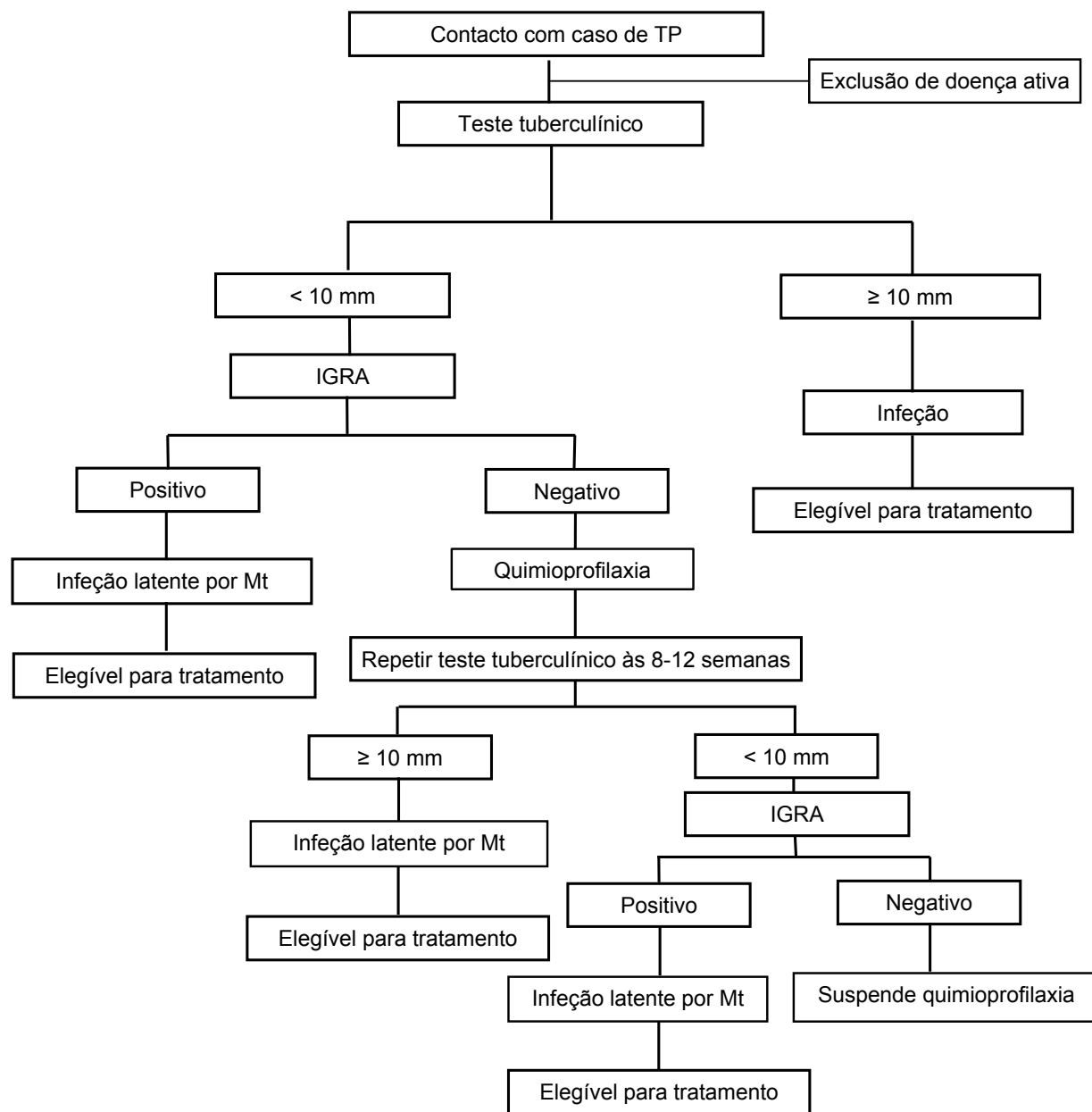


Figura 3. Abordagem da criança com idade igual ou inferior a 5 anos e contacto com tuberculose. Em caso de indisponibilidade de IGRA, a decisão clínica deve basear-se no valor do teste tuberculínico.

Critérios para quimioprevenção

As pessoas com maior risco de desenvolver doença uma vez expostas e que devem ser selecionadas para quimioprevenção, 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 (infeção por VIH), como também as pessoas sob terapêutica imunossupressora ou com doença deprimida ou desnutrição grave²⁶⁻³⁴.

Avaliação e esquemas terapêuticos na quimioprevenção

As crianças com idade igual ou inferior a 5 anos, história de exposição a doente com tuberculose contagiosa e com resultado negativo no momento do rastreio devem iniciar medicação preventiva com isoniazida. Durante o período de quimioprevenção deverá ser feita avaliação clínica mensal, tendo em vista avaliar e incentivar a adesão à terapêutica, identificar possíveis reações adversas à terapêutica e detetar eventual progressão para doença^{26-28,31-33}.

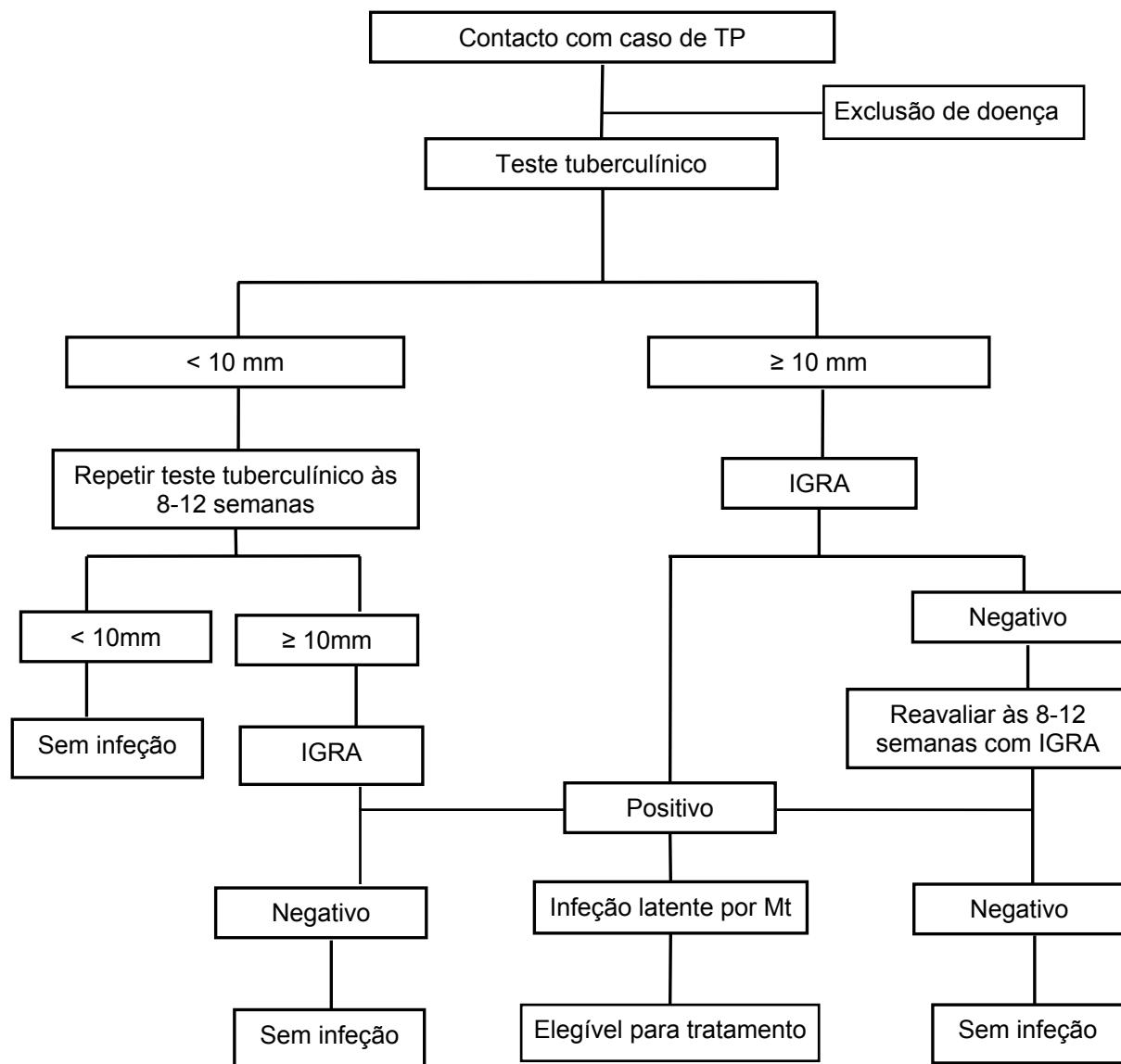


Figura 4. Abordagem da criança com idade igual ou superior a 6 anos e contacto com doente com tuberculose. Em caso de indisponibilidade de IGRA, a decisão clínica deve basear-se no valor do teste tuberculínico.

Se o caso índice apresentar resistência à isoniazida inicia quimioprofilaxia com rifampicina. Não existe evidência de quimioprofilaxia com outros fármacos nos casos de tuberculose multirresistente^{33,34}.

O rastreio deve ser repetido oito a 12 semanas após exposição e, se negativo, suspender quimioprofilaxia^{33,34}. A suplementação com piridoxina poderá estar recomendada em alguns grupos de risco de desenvolver neuropatia periférica durante o tratamento com isoniazida (p. ex., crianças infetadas pelo VIH)^{34,35}.

Duração da quimioprofilaxia

A duração da quimioprofilaxia deverá ser no mínimo de oito semanas. Se o contacto com doente contagioso se mantiver, o período será de pelo menos oito semanas

após cessar a exposição, independentemente da duração total de quimioprofilaxia³⁴.

CRIANÇA COM TUBERCULOSE INFEÇÃO LATENTE

Exclusão de doença

Tal como descrito inicialmente, a abordagem da criança com contacto com doente contagioso fundamenta-se na avaliação clínica, realização de testes imunológicos e radiografia de tórax. Na ausência de sintomatologia ou achados clínicos sugestivos de tuberculose doença e na ausência de alterações radiológicas, caso ocorra positividade do TST ou IGRA em criança com idade igual ou

inferior a 5 anos e positividade para ambos na criança com idade igual ou superior a 6 anos, está-se perante infeção latente por Mt. Em doentes imunodeprimidos, deve existir

um maior índice de suspeição de doença e se necessário avançar para os restantes exames complementares no sentido de excluir tuberculose ativa^{1,2,26,27,36,37}.

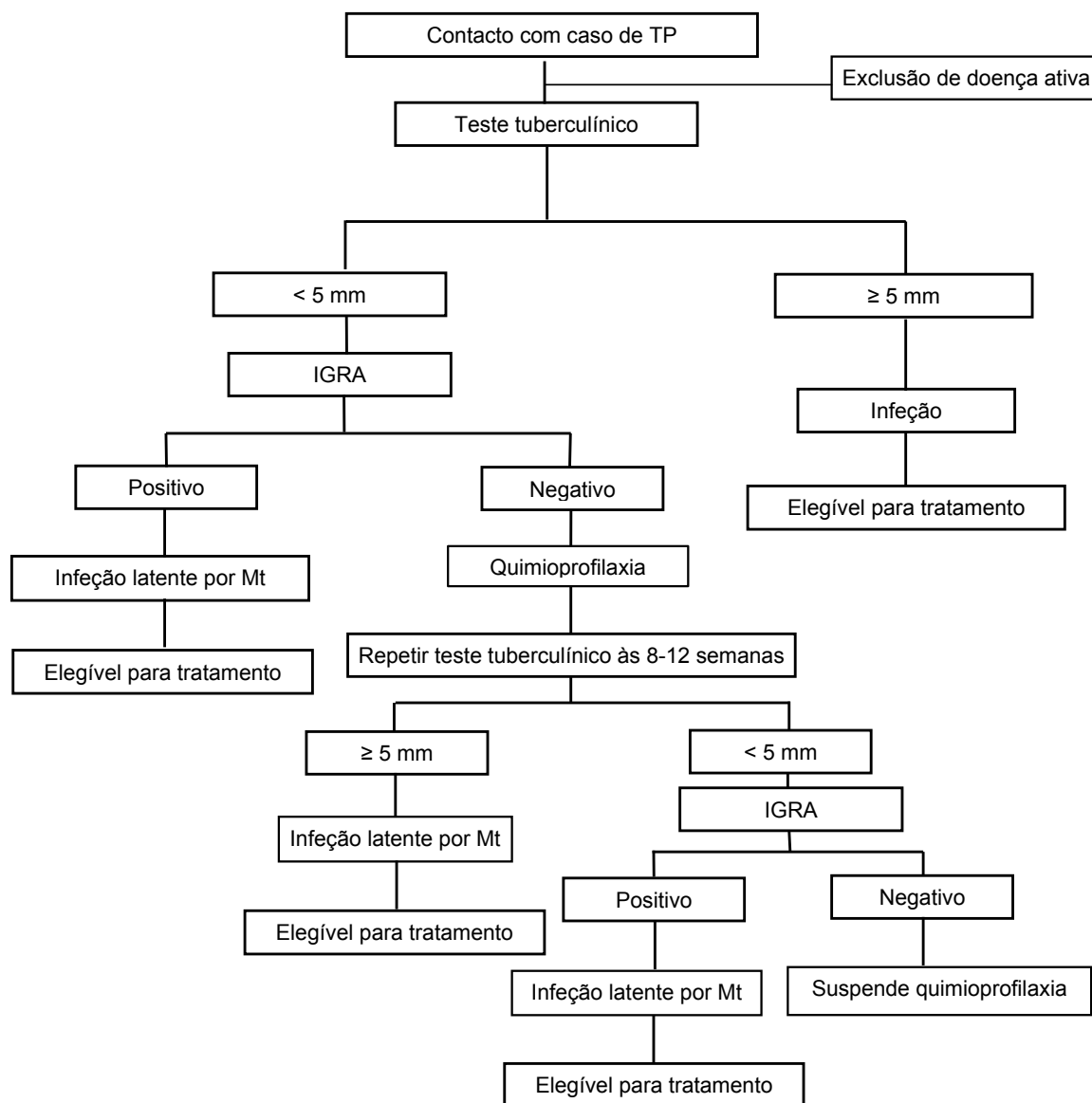


Figura 5. Abordagem da criança imunodeprimida ou com idade igual ou inferior a 5 anos e sem BCG, e com contacto com tuberculose. Em caso de indisponibilidade de IGRA, a decisão clínica deve basear-se no valor do teste tuberculínico.

Tabela 6. Esquemas de tratamento na infeção por *Mycobacterium tuberculosis*

Fármacos	Esquema	Comentários
Isoniazida: 10 - 15 mg/kg/dia (máximo 300 mg/dia)	Nove meses de isoniazida	9H com maior eficácia e efetividade
	Seis meses de isoniazida	
Rifampicina: 10-20 mg/kg/dia (máximo 600 mg/dia)	Três meses de isoniazida e rifampicina	3HR com eficácia sobreponível ao esquema com 6H
	Quatro meses de rifampicina	4R perante resistência ou intolerância à isoniazida

H, isoniazida; R, rifampicina.

Tratamento da criança com tuberculose infeção latente

Uma das opções é a administração de isoniazida em monoterapia durante seis meses. No entanto, o tratamento durante nove meses maximiza a eficácia e efetividade. O risco de toxicidade medicamentosa na criança é muito baixo. A terapêutica combinada de isoniazida e rifampicina durante três meses poderá ser uma alternativa a considerar se houver risco de má adesão ao tratamento. Quando a estirpe causadora de doença no caso infeccioso apresenta resistência à isoniazida deverá ser efetuado um esquema preventivo alternativo com rifampicina durante quatro meses (Tabela 6)³⁸⁻⁴⁰.

As crianças com contacto com doentes com tuberculose multirresistente devem ser orientadas pelo Centro de Referência Regional para a Tuberculose Multirresistente.

Avaliação durante e no final do tratamento de tuberculose infeção latente

Durante o tratamento de infeção latente por Mt deverá ser mantida vigilância regular em consulta, idealmente com uma periodicidade mensal, garantindo a adesão e controlando eventuais efeitos laterais.

No final do tratamento deverá ser efetuada nova avaliação clínica e radiológica. Deverá ser sempre registada informação relativa ao fármaco utilizado e tempo de tratamento no Boletim de Saúde Infantil.

Na criança deve ser solicitado estudo analítico apenas se houver doença crónica que possa aumentar a suscetibilidade aos fármacos utilizados no tratamento da infeção latente por Mt. Deve ser considerada também a eventual interação com outros fármacos, nomeadamente antiepiléticos, antirretrovirais e anticoncecionais orais. Em crianças com patologia renal crónica, poderá ser necessário efetuar ajuste das doses de acordo com a *clearance* da creatinina³⁸⁻⁴⁰.

ADESÃO AO RASTREIO E AO TRATAMENTO

Estão identificados alguns fatores de risco e barreiras que podem comprometer a adesão ao tratamento. A identificação precoce destes fatores/barreiras pode ser determinante para o sucesso do tratamento.

São fatores de risco a identificar: socioeconómicos, culturais (são mais frequentes entre população de migrantes), má acessibilidade aos cuidados de saúde, intolerância à medicação e/ou receio dos efeitos secundários, deficiente informação sobre a tuberculose e sobre os objetivos do tratamento, tratamentos não supervisionados e problemas de relacionamento com os profissionais de saúde⁴¹.

Estão preconizadas algumas medidas que permitem melhorar a adesão ao tratamento: informação e educação sobre a doença e a infeção e sobre os objetivos do tratamento, entrega de informação escrita e reforço oral da informação em todas as visitas, avaliação mensal e avaliação da adesão ao tratamento, opção por regimes curtos, toma sob observação diária em situações de risco elevado, responsabilização de um adulto pela toma da medicação e facilitar a acessibilidade aos serviços de saúde⁴¹⁻⁴³.

A avaliação da adesão ao tratamento é essencial para garantir a sua eficácia. Deve ser efetuada em todas os momentos em que há contacto com os serviços. A avaliação deve ser feita mensalmente, por avaliação direta, interrogando diretamente o adulto responsável pela administração da medicação, com controlo das embalagens utilizadas pedindo para serem devolvidas todas as embalagens (cheias e vazias). Pode ser fornecido um diário onde deve ser registada cada toma da medicação^{42,43}.

A necessidade de adesão ao rastreio e tratamento na criança, evitando o desenvolvimento de doença nos anos subsequentes ao contacto com doente contagioso justifica a necessidade de convocar para nova consulta em caso de falhas no rastreio e no tratamento. Se necessário, poderá ser solicitado o apoio do serviço social. A quimioprofilaxia não é obrigatória, pelo que não poderá ser imposta caso os pais não aprovem. No entanto, o rastreio e deteção de casos de infeção e o tratamento desta no sentido de evitar doença constituem premissas fundamentais de modo a controlar focos de infecciosidade futura na população.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

CORRESPONDÊNCIA

Luísa Pereira
mluisafpereira@gmail.com

Recebido: 14/07/2014

Aceite: 16/07/2014

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization Stop TB Partnership Childhood TB Subgroup. Chapter 4: childhood contact screening and management. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:12-15.
2. Moreno-Perez D, Andres Martin A, Altet Gomez N, Baquero-Artigao F, Escribano Montaner A, Gomez-Pastrana Duran D, et al. Diagnostico de la tuberculosis en la edad pediátrica. *An Pediatr (Barc)* 2010;73:143.e1-143.e14.
3. American Thoracic Society. Centers for Disease Control and Prevention and Infectious Diseases Society of America. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:S221-S247.
4. Grupo de trabajo del área TIR de SEPAR Recomendaciones SEPAR. Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 2002;38:441-451.
5. Correia A, Valente P, Duarte R. Planeamento do rastreio dos contactos com tuberculose. <http://www.dgs.pt>. Acedido em 2013.
6. Ruiz-Manzano J, Blanquer R, Calpe J, Caminero JA, Cayla J, Domínguez JA, et al. Normativa SEPAR sobre diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 2008;44:551-556.
7. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. World Health Organisation, 2006. [http:// http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_HTM_TB_2006.371_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_HTM_TB_2006.371_eng.pdf).
8. Pediatric TB Collaborative Group. Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent TB infection in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:1175-1201.
9. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1376-1395.
10. Duarte R, Amado J, Lucas H, Sapage JM. Treatment of latent tuberculosis infection: Update of guidelines 2006. *Rev Port Pneumol* 2007;13:397-418.
11. Duarte R. Teste tuberculínico. Como otimizar? *Rev Port Pneumol* 2009;5:295-304.
12. Berkel GM, Cobelens FGJ, Vries G, Draayer-Jansen IWE, Borgdorff MW. Tuberculin skin test: estimation of positive and negative predictive values from routine data. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:310-316.
13. Chan PC, Chang LY, Wu YC, Lu CY, Kuo HS, Lee CY, et al. Age-specific cut-offs for the tuberculin skin test to detect latent tuberculosis in BCG-vaccinated children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:1401-1406.
14. Kiwanuka JP. Interpretation of tuberculin skin-test results in the diagnosis of tuberculosis in children. *Afr Health Sci* 2005;5:1.
15. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1192-1204.
16. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Iademarco MF, Metchock B, Vernon A. Guidelines for using Quantiferon for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR Recomm Rep* 2005;54:49-55.
17. Méndez-Echevarría A, González-Muñoz M, Mellado MJ, Baquero-Artigao F, Vecino R, Pérez E, Spanish Collaborative Group for the Study of QuantiFERON-TB GOLD Test in Children. Optimizing interpretation of the tuberculin test using an interferon-gamma release assay as a reference standard. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:426-428. doi: 10.1097/INF.0b013e3182001294.
18. Hausteijn T, Ridout DA, Hartley JC, Thaker U, Shingadia D, Klein NJ, et al. The likelihood of an indeterminate test result from a whole-blood interferon-gamma release assay for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children correlates with age and immune status. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:669-673. doi: 10.1097/INF.0b013e3181a16394.
19. Méndez-Echevarría A, González-Muñoz M, Mellado MJ, Baquero-Artigao F, Vecino R et al. Spanish Collaborative Group for the Study of QuantiFERON-TB GOLD Test in Children. Optimizing interpretation of the tuberculin test using an interferon-gamma release assay as a reference standard. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:426-428. doi: 10.1097/INF.0b013e3182001294.
20. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, Lobue P, Goldberg S, Castro K. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection - United States, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-25.
21. Mandalakas AM, Detjen AK, Hesselning AC. Can we accurately diagnose tuberculosis infection in children? *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:817-818. doi: 10.1097/INF.0b013e318221c94e.
22. Debord C, De Lauzanne A, Gourgouillon N, Guérin-El Khourouj V, Pédrón B, Gaudelus J, et al. Interferon-gamma release assay performance for diagnosing tuberculosis disease in 0- to 5-year-old children. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:995-97. doi: 10.1097/INF.0b013e3182272227.
23. Lighter J, Rigaud M, Eduardo R, Peng CH, Pollack H. Latent tuberculosis diagnosis in children by using the Quantiferon-TB Gold in-tube test. *Pediatrics* 2009;123:30-37.
24. Cruz AT, Geltemeyer AM, Starke JR, Flores JA, Graviss EA, Smith KC. Comparing the tuberculin skin test and T-Spot. TB Blood test in children. *Pediatrics* 2011;127:e31-e38. doi: 10.1542/peds.2010-1725.
25. Barben J, Hammer J, Zellweger JP. Diagnostic et traitement de la tuberculose de l'enfant. *Forum Med Suisse* 2009;9:543-547.
26. British Thoracic Society joint Tuberculosis Committee. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: Code of Practice. *Thorax* 2000;55:887-901.
27. National Tuberculosis Controllers Association; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. *MMWR Recomm Rep* 2005 Dec 16;54(RR-15):1-47.
28. Cruz AT, Starke JR. Pediatric tuberculosis. *Pediatr Rev* 2010;31:13-26. doi: 10.1542/pir.31-1-13.
29. Graham, S.M. Desk-guide for diagnosis and management of TB in children. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. 2010. http://www.ups.upenn.edu/bugdrug/antibiotic_manual/iautltdtkidsdxxr2010.pdf.
30. Méndez Echevarría A, Mellado Pena MJ, Baquero Artigao F, García Miguel MJ. Tuberculosis. In: *Protocolos Diagnóstico-*

-Terapêuticos de la AEP: *Infectologia Pediátrica*. 2008;103-112.

31. 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;14:1112-1119.

32. Tuberculosis clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. NICE Clinical Guide 117. Royal College of Physicians of London, 2011. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg117/resources/cg117-tuberculosis-full-guideline3>.

33. Nolan, C.M., Blumberg, H.M., Taylor, Z., Bernardo, J. American Thoracic Society / Centers for Disease Control and Prevention / Infectious Diseases Society of America: controlling tuberculosis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1169-1227.

34. Singh V, Patra S. A relook at preventive therapy for tuberculosis in children. *Indian J Pediatr* 2011;78:205-210. doi: 10.1007/s12098-010-0257-0.

35. Van der Watt JJ, Harrison TB, Benatar M, Heckmann JM. Polyneuropathy, anti-tuberculosis treatment and the role of pyridoxine in the HIV/AIDS era: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:722-728. doi: 10.5588/ijtld.10.0284.

36. Hamzaoui A. Childhood tuberculosis. *Rev Pneumol Clin* 2014;S0761-8417:00053-00054. doi: 10.1016/j.pneumo.2014.03.006.

37. Zelner JL, Murray MB, Becerra MC, Galea J, Lecca L, Calderon R, *et al.* Bacillus Calmette-Guérin and isoniazid preven-

tive therapy protect contacts of patients with tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:853-859. doi: 10.1164/rccm.201310-1896O.

38. Duarte R, Villar M, Carvalho A. Latent tuberculosis infection treatment. Current recommendations. *Rev Port Pneumol* 2010;16:809-814.

39. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, *et al.* TBNET. Latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009;33:956-973. doi: 10.1183/09031936.00120908.

40. Erkens CG, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, *et al.* Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J* 2010;36:925-949. doi: 10.1183/09031936.00201609.

41. Chang SH, Eitzman SR, Nahid P, Finelli ML. Factors associated with failure to complete isoniazid therapy for latent tuberculosis infection in children and adolescents. *J Infect Public Health* 2014;7:145-152. doi: 10.1016/j.jiph.2013.11.001.

42. Cruz AT, Starke JR. Increasing adherence for latent tuberculosis infection therapy with health department-administered therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:193-195. doi: 10.1097/INF.0b013e318236984f.

43. Trajman A, Long R, Zylberberg D, Dion MJ, Al-Otaibi B, Menzies D. Factors associated with treatment adherence in a randomised trial of latent tuberculosis infection treatment". *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:551-559.